

# Pediatric Practice & Research

Journal

Editor in Chief  
Resul YILMAZ, Prof. Dr.

ISSN: 2147-6470

Year: 2021 Volume: 9 Issue: 3



OPEN  
ACCESS





# Pediatric Practice & Research

Journal

ISSN: 2147-6470

## EDITOR-IN-CHIEF

### BAŞ EDİTÖR

#### **Resul Yılmaz, Prof. Dr.,**

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D., Çocuk Yoğun Bakım B.D.  
Tıp Fakültesi, Selçuk Üniversitesi, Konya, TÜRKİYE  
E-mail: drresul@gmail.com

## EDITORS EDİTÖRLER

#### **Atilla Şenaylı, Doç. Dr.,**

Çocuk Cerrahisi A.D.,  
Tıp Fakültesi, Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Yenimahalle Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi, Ankara, TÜRKİYE  
E-mail: atillasenayli@gmail.com

#### **Ali Gül, Doç. Dr.**

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.  
Tıp Fakültesi, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tokat,  
TÜRKİYE  
E-mail: draligul@yahoo.com

#### **Aladin Yorulmaz, Doç. Dr.,**

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.  
Tıp Fakültesi, Selçuk Üniversitesi, Konya, TÜRKİYE  
E-mail: dralaaddiny@gmail.com

#### **Jalil Ibrahim Alezzi, Prof Dr.,**

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.  
University of Diyala /College of medicine- Iraq  
E-mail: ysenayli@gmail.com

## VOLUME 9 ISSUE 3 YEAR 2021

Pediatric Practice and Research Journal is the official journal of the Rumi Pediatric Society. A three annually publication, it has been published continuously since 2013.

#### **Prof. Dr. Resul YILMAZ**

Address: Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi Çocuk  
Yoğun Bakım Bilim Dalı Alaeddin Keykubat  
Yerleşkesi Selçuklu/Konya 42075 Türkiye  
Phone: +90 (332) 241 50 00-445 13  
Fax: +90 (332) 241 21 84  
e-mail: pedpracres@yandex.com  
web: <http://www.pprjournal.com>



## INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD

### ULUSLARARASI YAYIN KURULU

#### **Süreyya Savaşan, Prof. Dr.**

Director, Pediatric Blood and Marrow Transplantation Program. Children's Hospital of Michigan ,Barbara Ann Karmanos Cancer Center, Central Michigan University College of Medicine, USA

#### **Hulya Bayir, Prof. Dr.**

Professor of Critical Care Medicine and Endowed Chair of Pediatric Critical Care Medicine Research at the University of Pittsburgh. USA

#### **Najdat Shukur Mahmoud, Assit.Prof. Dr.**

Pediatrics, University of Diyala /College of medicine, Iraq

#### **Sancak YÜKSEL, Associate Prof. Dr.**

Otorhinolaryngology – Head & Neck Surgery at McGovern Medical School, University of Texas, USA

#### **Ashrur Rahman Mitul, Prof. Dr.**

Professor of Pediatric Surgery, Dhaka Shishu ( Children) Hospital & Bangladesh Institute of Child Health Bagladesh

#### **Walaa Najm Abood, Assist. Prof. Dr.**

Immunology, University of Diyala /College of medicine, Iraq

#### **Zhiqiang Liu, Prof. Dr.**

Biochemistry and Molecular Biology Tianjin Medical University: Tianjin, Tianjin, CN

#### **Abid Qazi, MD/Dr.**

Consultant Paediatric Surgeon at Al Jalila Children's Specialty Hospital. United Arab Emirates

#### **Ilhama Jafarli, Associate Prof. Dr.**

Paediatric Surgeon at Cardiff and Vale University Health Board, UK



## EDITORIAL ADVISORY BOARD

### DANIŞMA KURULU

#### **Prof. Dr. İlknur BOSTANCI**

Çocuk Alerji ve İmmünoloji, Dr. Sami Ulus Kadın Doğum ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, TÜRKİYE

#### **Doç. Dr. Murat KONAK**

Neonatoloji BD. Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Konya, TÜRKİYE

#### **Doç. Dr. Taner SEZER**

Çocuk Nöroloji BD. Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara, TÜRKİYE

#### **Prof. Dr. Benan Bayrakçı**

Çocuk Yoğun Bakım B.D. Tıp Fakültesi, Hacettepe Üniversitesi, Ankara, TÜRKİYE

#### **Prof. Dr. İlhan Çiftçi**

Çocuk Cerrahisi A.D. Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Konya, TÜRKİYE

#### **Prof. Dr. Sevil ÇAYLI**

Histoloji ve Embriyoloji A.D. Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, TÜRKİYE

#### **Prof. Dr. Halil Haldun EMİROĞLU**

Çocuk Gastroenteroloji ve Beslenme B.D. Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Konya, TÜRKİYE

#### **Prof. Dr. Nihal Hatipoğlu**

Çocuk Endokrinoloji ve Metabolizma B.D. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kayseri, TÜRKİYE

#### **Doç. Dr. Ayşe Feyda Nursal**

Tıbbi Biyoloji ve Genetik A.D. Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çorum, TÜRKİYE

#### **Prof. Dr. Ömer Erdeve**

Neonatoloji B.D. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, TÜRKİYE

#### **Prof. Dr. Ahmet Sert**

Çocuk Kardiyoloji B.D. Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Konya, TÜRKİYE

#### **Prof. Dr. Banu Çelikel Acar**

Çocuk Romatoloji, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi, Ankara, TÜRKİYE

#### **Uz. Dr. Yeşim Şenaylı**

Anesteziyoloji ve Reanimasyon, Ankara Gülhane Eğitim Araştırma Hastanesi, Ankara, TÜRKİYE

#### **Doç. Dr. Abdullah Yazar**

Çocuk Acil B.D. Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Konya, TÜRKİYE

#### **Doç. Dr. Fatih Akın**

Çocuk Yoğun Bakım B.D. Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Konya, TÜRKİYE

#### **Prof. Dr. Yavuz Köksal**

Çocuk Onkoloji B.D. Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Konya, TÜRKİYE

#### **Prof. Dr. Mehmet Boşnak**

Çocuk Yoğun Bakım B.D. Tıp Fakültesi, Gaziantep Üniversitesi, Gaziantep, TÜRKİYE

#### **Doç. Dr. Serhat Türkoğlu**

Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları A.D. Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Konya, TÜRKİYE

#### **Uz. Dr. Şefika Elmas Bozdemir**

Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği. S.B. Bursa Dörtçelik Çocuk Hastanesi, Bursa, TÜRKİYE

## LANGUAGE EDITOR

### DİL EDITÖRÜ

#### **Hanefi Vural, Prof.Dr.**

Fatih Sultan Mehmet Vakıf Üniversitesi Edebiyat Fakültesi, İstanbul, TÜRKİYE

#### **Hanifi Soylu, Prof.Dr.**

Neonatoloji Bilim Dalı, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul, TÜRKİYE

## BIostatistic EDITOR

### BIYOİSTATİSTİK EDITÖRÜ

#### **Osman Demir, Assistant Prof.Dr.,**

Biyostatistik Anabilim Dalı, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tokat, TÜRKİYE



## INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

### AIM AND SCOPE

The Journal will not consider manuscripts any that have been published elsewhere, or manuscripts that are being considered for another publication, or are in press. Studies previously announced in the congresses are accepted if this condition is stated. If any part of a manuscript by the same author(s) contains any information that was previously published, a reprint or a copy of the previous article should be submitted to the Editorial Office with an explanation by the authors

A technical review is performed to confirm that all of the required documentation has been submitted and to conduct a preliminary evaluation of the manuscript and supplementary files to assess suitability for the Journal. The manuscript will be returned to the Author in the event of any deficiency.

Pediatric Practice and Research Journal operates a blind review process. Contributions deemed suitable are then typically sent to a minimum of two independent expert reviewers in the field of study to assess the scientific quality of the paper.

The Editor/Editors are responsible for the final decision regarding acceptance or rejection of articles. The Editor's decision is final. If necessary, author(s) may be invited to submit a revised version of the manuscript. This invitation does not imply that the manuscript will be accepted for publication. Revised manuscripts must be sent to the Editorial Office within 4 (four) weeks, otherwise they will be considered as a new application. The corresponding author will be notified of the decision to accept or reject the manuscript for publication.

Statements and suggestions published in manuscripts are the authors' responsibility and do not reflect the opinions of the Editor, Associate Editors and the Editorial Board members.

The manuscript will not be returned to the authors whether the article is accepted or not. Copyright fee is not paid for the articles published in the journal. A copy of the journal will be sent to the corresponding author.

### Language of the Journal

The official languages of the Journal are Turkish and English. The manuscripts that are written in Turkish have abstracts in English, which makes the abstracts available to a broader audience.

### Authorship Criteria

After accepted for publication, all the authors will be asked to sign "Copyright Transfer Form" which states the following: "This work is not under active consideration for publication, has not been accepted for publication, nor has it been published, in full or in part (except in abstract form). I confirm that the study has been approved by the ethics committee." All authors should agree to the conditions outlined in the form.

Pediatric Practice and Research Journal has agreed to use the standards of the International Committee of Medical Journal Editors. The author(s) should meet the criteria for authorship according to the "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication. It is available at [www.icmje.org](http://www.icmje.org).

### Ethical Responsibility

The protocol of clinical research articles must be approved by the Ethics Committee.

In all studies conducted on humans, the "Material and Method" section was approved by the relevant committee or the Helsinki Declaration of Principles (<https://www.wma.net/what-we-do/medical-ethics/declaration-of-helsinki/>).

It should be stated in the text that all persons included in the study signed the Informed Consent Form".

The articles submitted to the Pediatric Practice and Research Journal will be deemed to have been conducted in accordance with the Helsinki Declaration of Principles, and have received ethical and legal permissions and will not be held responsible.

If the "Animal" item was used in the study, the authors stated that in the Material and Method section of the article, they protect the animal rights in their studies in accordance with the principles of Guide for the Care and Use of Laboratory Animals ([www.nap.edu/catalog/5140.html](http://www.nap.edu/catalog/5140.html)) and that they have received approval from the ethics committees of their institutions. must specify.

In case reports, Informed Consent a should be obtained from patients regardless of the identity of the patient.

If the article includes the institution (directly or indirectly) providing financial support for the commercial connection or work, the authors; the commercial product used, the drug, the company has no commercial relationship with, or if there is any relationship (consultant, other agreements, etc.), the editor must inform the presentation page.

If Ethics Committee Approval is required in the article; the received document should be sent with the article.



The manuscript should be submitted to the Academic Plagiarism Prevention Program by the authors.

It is the authors' responsibility to ensure that the article complies with the ethical rules.

## Policy of Screening for Plagiarism

The manuscripts are scanned by the Journal using the iThenticate program for determination of plagiarism and non-ethical situations. Pediatric Practice and Research Journal will immediately reject manuscripts leading to plagiarism.

## TYPES OF MANUSCRIPT

Manuscripts should be submitted online via [www.pprjournal.com](http://www.pprjournal.com)

Original Articles should not exceed 3000 words and should be arranged under the headings of Abstract (not more than 300 words), Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion, Conclusion and References.

Case Reports should not exceed 1000 words and 10 references, and should be arranged as follows: Abstract, Introduction, Case Report, Discussion and References. It may be accompanied by only one figure or table.

Letter to the Editor should not exceed 500 words. Short relevant comments on medical and scientific issues, particularly controversies, having no more than five references and one table or figure are encouraged. Where letters refer to an earlier published paper, authors will be offered right of reply.

Reviews are not accepted unless written on the invitation of the Editorial Board.

## PREPARATION OF MANUSCRIPTS

All articles submitted to the Journal must comply with the following instructions:

- a) Submissions should be doubled-spaced and typed in Arial 10 points.
- b) All pages should be numbered consecutively in the top right-hand corner, beginning with the title page.
- c) The title page should not include the names and institutions of the authors.
- d) The manuscript should be presented in the following order: Title page, Abstract (English, Turkish), Keywords (English, Turkish), Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion, Conclusion, Acknowledgements (if present),

References, Figure Legends, Tables (each table, complete with title and foot-notes, on a separate page) and Appendices (if present) presented each on a separate page.

### Title

The title should be short, easy to understand and must define the contents of the article.

### Abstract

Abstract should be in both English and Turkish and should consist "Aim, Materials and Methods, Results and Conclusion". The purpose of the study, the setting for the study, the subjects, the treatment or intervention, principal outcomes measured, the type of statistical analysis and the outcome of the study should be stated in this section (up to 300 words). Abstract should not include reference. No abstract is required for the letters to the Editor.

### Keywords

Not more than five keywords in order of importance for indexing purposes should be supplied below the abstract and should be selected from Index Medicus Medical Subject Headings (MeSH), available at [www.nlm.nih.gov/meshhome.html](http://www.nlm.nih.gov/meshhome.html).

### Text

Authors should use subheadings to divide sections regarding the type of the manuscript as described above. Statistical methods used should be specified in the Materials and Methods section.

### References

In the text, references should be cited using Arabic numerals in parenthesis in the order in which they appear. If cited only in tables or figure legends, they should be numbered according to the first identification of the table or figure in the text. Names of the journals should be abbreviated in the style used in Index Medicus. The names of all authors should be cited when there are six or fewer; when seven or more, the first three should be followed by et al. The issue and volume numbers of the referenced journal should be added.

### References should be listed in the following form:

#### Journal article

Teke Z, Kabay B, Aytakin FO et al. Pyrrolidine dithiocarbamate prevents 60 minutes of warm mesenteric ischemia/reperfusion injury in rats. *Am J Surg* 2007; 194(6):255-62.

#### Supplement

Solca M. Acute pain management: Unmet needs and new advances in pain management. *Eur J Anaesthesiol* 2002; 19(Suppl 25): 3-10.



## Online article not yet published in an issue

Butterly SJ, Pillans P, Horn B, Miles R, Sturtevant J. Off-label use of rituximab in a tertiary Queensland hospital. Intern Med J doi: 10.1111/j.1445-5994.2009.01988.x

## Book

**Sample 1:** Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. Medical microbiology. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

**Sample 2:** Sümbüloğlu K, Akdağ B. Regresyon Yöntemleri ve Korelasyon Analizi. Hatiboğlu Yayınevi: Ankara; 2007.

## Chapter in a book

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. The genetic basis of human cancer. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93113.

## Journal article on the Internet

Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: The ANA acts in an advisory role. Am J Nurs [serial on the Internet] 2002 [cited 12 Aug 2002]; 102. Available from: [www.nursingworld.org/AJN/2002/june/wawatch.htm](http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/wawatch.htm)

## Website

Cancer-pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources [updated 16 May 2002; cited 9 Jul 2002]. Available from: [www.cancer-pain.org](http://www.cancer-pain.org)

## An organization as an author

The Intensive Care Society of Australia and New Zealand. Mechanical ventilation strategy in ARDS: Guidelines. Int Care J Aust 1996;164:282-4.

## Acknowledgements

The source of financial grants and the contribution of colleagues or institutions should be acknowledged.

## Tables

Tables should be complementary, but not duplicate information contained in the text. Tables should be numbered consecutively in Arabic numbers, with a descriptive, self-explanatory title above the table. All abbreviations should be explained in a footnote. Footnotes should be designated by symbols in the following order: \*, †, ‡, §, ¶.

## Figures

All illustrations (including line drawings and photographs) are classified as figures. Figures must be added to the system as separate .jpg or .gif files (approximately 500x400 pixels, 8 cm in width and at least 300 dpi resolution). Figures should be numbered consecutively in Arabic numbers and should be cited in parenthesis in consecutive order in the text.

## Figure Legends

Legends should be self-explanatory and positioned on a separate page. The legend should incorporate definitions of any symbols used and all abbreviations and units of measurements should be explained. A letter should be provided stating copyright authorization if figures have been reproduced from another source.

## Measurements and Abbreviations

All measurements must be given in metric system (Système International d'Unités, SI). Example: mg/kg, µg/kg, mL, mL/kg, mL/kg/h, mL/kg/min, L/min, mmHg, etc. Statistics and measurements should always be given in numerals, except where the number begins a sentence. When a number does not refer to a unit of measurement, it is spelt out, except where the number is greater than nine.

Abbreviations that are used should be defined in parenthesis where the full word is first mentioned. Some common abbreviations can be used, such as iv, im, po, and sc.

Drugs should be referred to by their generic names, rather than brand names.

## Editorial Correspondence

Prof. Dr. Resul YILMAZ  
Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi  
Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı  
Alaeddin Keykubat Yerleşkesi Selçuklu/Konya 42075 Türkiye  
Phone: +90 (332) 241 50 00-44513  
Faks: +90 (332) 241 21 84

## Pediatric Practice and Research Journal

[www.pprjournal.com](http://www.pprjournal.com)  
e-mail: [pedpracres@yandex.com](mailto:pedpracres@yandex.com)

## Checklist for Manuscripts

Review guide for authors and instructions for submitting manuscripts through the electronic submission, website at

<http://www.pprjournal.com>



## YAZARLARA BİLGİ

### AMAÇ ve KAPSAM

Pediatric Practice and Research Dergisi, dört ayda bir yayımlanır ve üç sayı ile bir cilt tamamlanır. Dergi; pediatri ile ilgili tüm nitelikli klinik ve deneysel araştırmaları, olgu sunumlarını ve editöre mektupları yayımlar.

Pediatric Practice and Research Dergisi, bilimsel yayımlara açık erişim sağlar. Dergi basımından hemen sonra, makalelerin tam metinlerine ücretsiz ulaşılabilir.

Dergide yayımlanmak üzere gönderilen yazıların daha önce başka bir yerde yayımlanmamış veya yayımlanmak üzere gönderilmemiş olması gerekir. Daha önce kongrelerde sunulmuş çalışmalar, bu durum belirtilmek koşuluyla kabul edilir. Makale, yazar(lar)ın daha önce yayımlanmış bir yazısındaki konuların bir kısmını içeriyorsa bu durum belirtilmeli ve yeni yazı ile birlikte önceki makalenin bir kopyası da Yayın Bürosu'na gönderilmelidir.

Gerekli tüm belgelerin sunulduğunu teyit etmek ve dergiye uygunluğunu değerlendirmek için makale ve ek dosyaların ön değerlendirmesini yapmak üzere teknik bir inceleme yapılır. Herhangi bir eksiklik olması halinde makale yazara iade edilecektir. Pediatric Practice and Research Dergisi kör bir inceleme süreci yürütmektedir. Uygun görülen yazılar daha sonra makalenin bilimsel kalitesini değerlendirmek için çalışma alanında en az iki bağımsız uzmana gönderilir. Editör / Editörler makalelerin kabulü veya reddi ile ilgili nihai karardan sorumludur.

Editörün kararı kesindir. Gerekli olduğu durumlarda, yazar(lar)dan düzeltme istenebilir. Yazardan düzeltme istenmesi, yazının yayımlanacağı anlamına gelmez. Bu düzeltmelerin en geç 21 gün içinde tamamlanıp dergiye gönderilmesi gereklidir. Aksi halde yeni başvuru olarak değerlendirilir. Sorumlu yazara yazının kabul veya reddedildiğine dair bilgi verilir.

Dergide yayımlanan yazıların etik, bilimsel ve hukuki sorumluluğu yazar(lar)a ait olup Editör, Editör Yardımcısı ve Yayın Kurulu'nun görüşlerini yansıtmaz.

Dergide yayımlanması kabul edilse de edilmese de, yazı materyali yazarlara geri verilmez. Dergide yayımlanan yazılar için telif hakkı ödenmez. Bir adet dergi, sorumlu yazara gönderilir.

### Derginin Yazı Dili

Derginin yazı dili Türkçe ve İngilizcedir. Dili Türkçe olan yazılar, İngilizce özetleri ile yer alır. Yazının hazırlanması sırasında, Türkçe kelimeler için Türk Dil Kurumundan ([www.tdk.gov.tr](http://www.tdk.gov.tr)), teknik terimler için Türk Tıp Terminolojisinden ([www.tipterimleri.com](http://www.tipterimleri.com)) yararlanılabilir.

### Yazarlık Kriterleri

Dergide yayınlanması uygun bulunan tüm yazıların araştırma ve yayın etiğine uygun hazırlandığı, varsa sağlanan fonun kaynağının tanımlandığı, başka yerde yayımlanmadığı veya yayımlanmak üzere gönderilmediği, çalışmaya katılan tüm yazarlar tarafından yazının son halinin onaylandığı, yayımlanacak yazı ile ilgili telif haklarının dergiye devredildiği, tüm yazarların imzaları ile "Yayın Hakkı Devir Formu"nda belirtilmesi gerekir.

Pediatric Practice and Research Dergisi, Uluslararası Tıp Dergileri Editörleri Kurulu'nun (International Committee of Medical Journal Editors) "Biyomedikal Dergilere Gönderilen Makalelerin Uyması Gereken Standartlar: Biyomedikal Yayınların Yazımı ve Baskıya Hazırlanması (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication)" standartlarını kullanmayı kabul etmektedir. Bu konudaki bilgiye [www.icmje.org](http://www.icmje.org) adresinden ulaşılabilir.

### Etik Sorumluluk

Etik Sorumluluk / Kurallar: Klinik araştırma makalelerinin protokolü Etik Komitesi tarafından onaylanmış olmalıdır.

İnsanlar üzerinde yapılan tüm çalışmalarda "Gereç ve Yöntem" bölümünde çalışmanın ilgili komite tarafından onaylandığı veya çalışmanın Helsinki İlkeler Deklarasyonu'na (<https://www.wma.net/what-we-do/medical-ethics/declaration-of-helsinki/>) uyularak gerçekleştirildiğine dair bir cümle yer almalıdır.

Çalışmaya dahil edilen tüm kişilerin Bilgilendirilmiş Onam Formu'nu imzaladığı metin içinde belirtilmelidir.

Pediatric Practice and Research Dergisi'ne gönderilen makalelerdeki çalışmaların Helsinki İlkeler Deklarasyonu'na uygun olarak yapıldığı, kurumsal etik ve yasal izinlerin alındığı varsayılacak ve bu konuda sorumluluk kabul edilmeyecektir.

Çalışmada "Hayvan" ögesi kullanılmış ise yazarlar, makalenin Gereç ve Yöntem bölümünde hayvan haklarını Guide for the Care and Use of Laboratory Animals ([www.nap.edu/catalog/5140.html](http://www.nap.edu/catalog/5140.html)) prensipleri doğrultusunda koruduklarını, çalışmalarında ve kurumlarının etik kurullarından onay aldıklarını belirtmek zorundadır.

Olgu sunumlarında hastanın kimliğinin ortaya çıkmasına bakılmaksızın hastalardan "Bilgilendirilmiş rıza" alınmalıdır.

Makalede ticari bağlantı veya çalışma için maddi destek veren kurum (doğrudan veya dolaylı) mevcut ise yazarlar; kullanılan ticari ürün, ilaç, firma ile ticari hiçbir ilişkisinin olmadığını veya varsa nasıl bir ilişkisinin olduğunu (konsültan, diğer anlaşmalar vs.), editöre sunum sayfasında bildirmek zorundadır.

Makalede Etik Kurul Onayı alınması gerekli ise; alınan belge makale ile birlikte gönderilmelidir.





Makale yazarlar tarafından akademik intihal önleme programından geçirilmelidir.

Makalenin etik kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır.

## İntihal Taraması Politikası

Makaleler, intihal ve etik olmayan durumların belirlenmesi için iThenticate programı kullanılarak Journal tarafından taranır. Pediatric Practice and Research Dergisi intihallere yol açan makaleleri derhal reddedecektir.

## YAZI TÜRLERİ

Yazılar, elektronik ortamda [www.pprjournal.com](http://www.pprjournal.com) adresine gönderilir.

Orijinal makaleler, 3000 sözcük sayısını aşmamalı, “Öz (en fazla 300 kelime), Giriş, Gereç ve Yöntem, Bulgular, Tartışma, Sonuç, Kaynaklar” bölümlerinden oluşmalıdır.

Olgu Sunumu, “Öz, Giriş, Olgu Sunumu, Tartışma, Kaynaklar” şeklinde düzenlenmelidir. En fazla 1000 sözcük ile sınırlıdır. Sadece bir tablo veya şekil ile desteklenebilir.

Editöre Mektup, yayımlanan metinlerle veya mesleki konularla ilgili olarak 500 sözcüğü aşmayan ve beş kaynak ile bir tablo veya şekil içerecek şekilde yazılabilir. Ayrıca daha önce dergide yayınlanmış metinlerle ilişkili mektuplara cevap hakkı verilir.

Yayın Kurulu'nun daveti üzerine yazılanlar dışında derleme kabul edilmez.

## MAKALENİN HAZIRLANMASI

Dergide yayınlanması istenilen yazı için aşağıdaki kurallara uyulmalıdır.

- Yazı; iki satır aralıklı olarak, Arial 10 punto ile yazılmalıdır.
- Sayfalar başlık sayfasından başlamak üzere, sağ üst köşesinde numaralandırılmalıdır.
- Online makale sistemine yüklenen word dosyasının başlık sayfasında (makalenin adını içeren başlık sayfası), yazarlara ait isim ve kurum bilgileri yer almamalıdır.
- Makale, şu bölümleri içermelidir: Her biri ayrı sayfada yazılmak üzere; Türkçe ve İngilizce Başlık Sayfası, Öz, Abstract, Anahtar Sözcükler, Keywords, Giriş, Gereç ve Yöntem, Bulgular, Tartışma, Sonuç, Açıklamalar (varsa), Kaynaklar, Şekil Alt Yazıları, Tablolar (başlıkları ve açıklamalarıyla beraber), Ekler (varsa).

## Yazının Başlığı

Kısa, kolay anlaşılır ve yazının içeriğini tanımlar özellikte olmalıdır.

## Özetler

Türkçe (Öz) ve İngilizce (Abstract) olarak yazılmalı, Amaç, Gereç ve Yöntem, Bulgular ve Sonuç (Aim, Materials and Methods, Results, Conclusion) olmak üzere dört bölümden oluşmalı, en fazla 300 sözcük içermelidir. Araştırmanın amacı, yapılan işlemler, gözlemsel ve analitik yöntemler, temel bulgular ve ana sonuçlar belirtilmelidir. Özetle kaynak kullanılmamalıdır. Editöre mektup için özet gerekmemektedir.

## Anahtar Sözcükler

Türkçe Öz ve İngilizce Abstract bölümünün sonunda, Anahtar Sözcükler ve Keywords başlığı altında, bilimsel yazının ana başlıklarını yakalayan, Index Medicus Medical Subject Headings (MeSH)'e uygun olarak yazılmış en fazla beş anahtar sözcük olmalıdır. Anahtar sözcüklerin, Türkiye Bilim Terimleri'nden ([www.bilimterimleri.com](http://www.bilimterimleri.com)) seçilmesine özen gösterilmelidir.

## Metin

Yazı metni, yazının türüne göre yukarıda tanımlanan bölümlerden oluşmalıdır. Uygulanan istatistiksel yöntem, Gereç ve Yöntem bölümünde belirtilmelidir.

## Kaynaklar

Pediatric Practice and Research Dergisi, Türkçe kaynaklardan yararlanmaya özel önem verdiğini belirtir ve yazarların bu konuda duyarlı olmasını bekler.

Kaynaklar metinde yer aldıkları sırayla, cümle içinde atıfta bulunulan ad veya özelliği belirten kelimenin hemen bittiği yerde ya da cümle bitiminde noktadan önce parantez içinde Arabik rakamlarla numaralandırılmalıdır. Metinde, tablolarda ve şekil alt yazılarında kaynaklar, parantez içinde Arabik numaralarla nitelendirilir. Sadece tablo veya şekil alt yazılarında kullanılan kaynaklar, tablo ya da şeklin metindeki ilk yer aldığı sıraya uygun olarak numaralandırılmalıdır. Dergi başlıkları, Index Medicus'ta kullanılan tarza uygun olarak kısaltılmalıdır. Kısaltılmış yazar ve dergi adlarından sonra nokta olmamalıdır. Yazar sayısı altı veya daha az olan kaynaklarda tüm yazarların adı yazılmalı, yedi veya daha fazla olan kaynaklarda ise üç yazar adından sonra et al. veya ve ark. yazılmalıdır. Kaynak gösterilen derginin sayı ve cilt numarası mutlaka yazılmalıdır.

Kaynaklar, yazının alındığı dilde ve aşağıdaki örneklerde görüldüğü şekilde düzenlenmelidir.

## Dergilerdeki yazılar

Teke Z, Kabay B, Aytakin FO et al. Pyrrolidine dithiocarbamate prevents 60 minutes of warm mesenteric ischemia/reperfusion injury in rats. Am J Surg 2007; 194(6):255-62.



## Ek sayı (Supplement)

Solca M. Acute pain management: Unmet needs and new advances in pain management. Eur J Anaesthesiol 2002;19(Suppl 25):3-10.

## Henüz yayınlanmamış online makale

Butterly SJ, Pillans P, Horn B, Miles R, Sturtevant J. Off-label use of rituximab in a tertiary Queensland hospital. Intern Med J doi: 10.1111/j.1445-5994.2009.01988.x

## Kitap

**Örnek 1:** Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. Medical microbiology. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

**Örnek 2:** Sümbüloğlu K, Akdağ B. Regresyon Yöntemleri ve Korelasyon Analizi. Hatiboğlu Yayınevi: Ankara; 2007.

## Kitap bölümü

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. The genetic basis of human cancer. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93113.

## İnternet makalesi

Aboud S. Quality improvement initiative in nursing homes: The ANA acts in an advisory role. Am J Nurs [serial on the Internet] 2002 [cited 12 Aug 2002]; 102. Available from: www.nursingworld.org/AJN/2002/june/wawatch.htm

## Web Sitesi

Cancer-pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources [updated 16 May 2002; cited 9 July 2002]. Available from: www.cancer-pain.org

## Yazar olarak bir kuruluş

The Intensive Care Society of Australia and New Zealand. Mechanical ventilation strategy in ARDS: Guidelines. Int Care J Aust 1996;164:282-4.

## Açıklamalar

Varsa finansal kaynaklar, katkı sağlayan kurum, kuruluş ve kişiler bu bölümde belirtilmelidir.

## Tablolar

Tablolar metni tamamlayıcı olmalı, metin içerisinde tekrarlanan bilgiler içermemelidir. Metinde yer alma sıralarına göre Arabik sayılarla numaralandırılıp tablonun üstüne kısa ve açıklayıcı bir başlık yazılmalıdır. Tabloda yer alan kısaltmalar, tablonun hemen altında açıklanmalıdır. Dipnotlarda sırasıyla şu semboller kullanılabilir: \*, †, ‡, §, ¶.

## Şekiller

Şekil, resim, grafik ve fotoğrafların tümü "Şekil" olarak adlandırılmalı ve ayrı birer .jpg veya .gif dosyası olarak (yaklaşık

500x400 piksel, 8 cm eninde ve en az 300 dpi çözünürlükte) sisteme eklenmelidir. Şekiller metin içinde kullanım sıralarına göre Arabik rakamla numaralandırılmalı ve metinde parantez içinde gösterilmelidir.

## Şekil Alt Yazıları

Şekil alt yazıları, her biri ayrı bir sayfadan başlayarak, şekillere karşılık gelen Arabik rakamlarla çift aralıklı olarak yazılmalıdır. Şeklin belirli bölümlerini işaret eden sembol, ok veya harfler kullanıldığında bunlar alt yazıda açıklanmalıdır. Başka yerde yayınlanmış olan şekiller kullanıldığında, yazarın bu konuda izin almış olması ve bunu belgelemesi gerekir.

## Ölçümler ve Kısaltmalar

Tüm ölçümler metrik sisteme (Uluslararası Birimler Sistemi, SI) göre yazılmalıdır. Örnek: mg/kg, µg/kg, mL, mL/kg, mL/kg/h, mL/kg/min, L/min, mmHg, vb. Ölçümler ve istatistiksel veriler, cümle başında olmadıkları sürece rakamla belirtilmelidir. Herhangi bir birimi ifade etmeyen ve dokuzdan küçük sayılar yazı ile yazılmalıdır.

Metin içindeki kısaltmalar, ilk kullanıldıkları yerde parantez içinde açıklanmalıdır. Bazı sık kullanılan kısaltmalar; iv, im, po ve sc şeklinde yazılabilir.

İlaçların yazımında jenerik isimleri kullanılmalıdır.

## İletişim

Prof. Dr. Resul YILMAZ

Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı  
Alaeddin Keykubat Yerleşkesi Selçuklu/Konya 42075 Türkiye  
Tel: +90 (332) 241 50 00-44513

Faks: +90 (332) 241 21 84

## Pediatric Practice and Research Dergisi

www.pprjournal.com

email: pedpracres@yandex.com

## Kontrol Listesi

- Türkçe ve İngilizce başlık,
- Türkçe ve İngilizce özet
- Türkçe ve İngilizce anahtar sözcükler (En fazla 5 sözcük)
- İki satır aralıklı yazılmış metin (Arial, 10 punto)
- Kurallara uygun hazırlanmış tablo ve şekiller
- Kurallara uygun yazılmış kaynaklar
- İmzalı "Yayın Hakkı Devir Formu" (makale yayın için kabul edildikten sonra istenmektedir)



## CONTENTS

VOLUME 9 ISSUE 3 YEAR 2021

### ORIGINAL ARTICLES

- Epilepsi Tanılı Çocuklarda Uzun Süreli Valproik Asit Monoterapisinin Hematolojik ve Biyokimyasal Parametreler Üzerine Etkisi**  
The Effect of Long-Term Valproic Acid Monotherapy on Hematological and Biochemical Parameters in Children with Epilepsy  
Kayış E, Yılmaz R, Karaaslan E..... 102
- Sünnet İçin Başvuran Erkek Çocuklarda Anemi Prevalansı**  
Prevalence of Anemia in Boys Applying for Circumcision  
Erdoğan Ceylan E, Yıldız Çeltek N, Ünlü U, Demir O ..... 109
- Transfusion Practice and Costs in a Tertiary Pediatric Intensive Care Unit**  
Referans Üçüncü Basamak Pediatrik Yoğun Bakım Ünitesinde Transfüzyon Uygulaması ve Maliyetleri  
Atakul G, Ayhan FY, Topal S, Çolak M, Soydan E, Seven P, Ağın H..... 114
- Acute Rheumatic Fever Cases Presented with Enthesitis: A Different View on Acute Rheumatic Fever**  
Entezit ile Prezente Olan Akut Romatizmal Ateş Olguları: Akut Romatizmal Ateşe Farklı Bir Bakış  
Güngör V, Sert A, Arslan Ş..... 120
- Ultrasonographic Measurement of the Thyroid Isthmus Thickness in Healthy Turkish Infants, Children, and Adolescents**  
Sağlıklı Türk İnfant, Çocukluk ve Adolesan Yaş Grubunda Tiroid İstmus Kalınlığının Ultrasonografik Ölçümü  
Çolak E, Özkan B, Polat B, Genç S ..... 126
- Does Physical Disability Affect Children's Choice of Toys?**  
Bedensel Engelli Olmak Çocukların Oyuncak Seçimini Etkiler Mi?  
Ateş Beşirik S, Türkmen AS..... 130

### CASE REPORT

- Infected Branchial Cleft Cyst Due to *Neisseria meningitidis*: An Unusual Presentation in a Pediatric Case**  
*Neisseria meningitidis*'e Bağlı Enfekte Brankial Yarık Kisti: Bir Pediatrik Olguda Olağandışı Bir Sunum  
Çay Ü, Barutçu A, Koncak G, Alakaş Y, Çelik Ü..... 137
- Serratia* Spp. Meningitis in A Child with Venticulo-Peritoneal Shunt**  
Ventrikulo-peritoneal Şanlı Çocukta *Serratia* Spp. Menenjit  
Dindar Demiray EK, Alkan S, Akyıldız MY, Ezin Ö, Sefer S..... 140
- SARS CoV- 2' de Dikey Geçiş Mümkün mü? Bir Vaka Sunumu**  
A Case Supporting Vertical Transmission of SARS CoV-2  
Ünal Z, Çatak Aİ, Karaaslan E, Turan H, Ünal M..... 144



## CONTENTS

VOLUME 9 ISSUE 3 YEAR 2021

### Review

---

#### **Çocuklarda Pankreas Hasarında COVID-19'un Etkisi Var Mı?**

Does COVID-19 Have an Effect on Pancreatic Damage in Children?

Akyıldız MY, Dindar Demiray EK..... 147



## Epilepsi Tanılı Çocuklarda Uzun Süreli Valproik Asit Monoterapisinin Hematolojik ve Biyokimyasal Parametreler Üzerine Etkisi

The Effect of Long-Term Valproic Acid Monotherapy on Hematological and Biochemical Parameters in Children with Epilepsy

Ercan Kayış<sup>1</sup>, Resul Yılmaz<sup>2</sup>, Erhan Karaaslan<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Amasya Sabuncuoğlu Şerafeddin Training and Research Hospital, Clinic of Pediatrics, Amasya, Turkey

<sup>2</sup>Selçuk University School of Medicine Department of Pediatrics, Division of Pediatric Critical Care, Konya, Turkey

<sup>3</sup>Gaziosmanpaşa University School of Medicine Department of Pediatrics, Tokat, Turkey

### ÖZ

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı epilepsi tanılı çocuk hastalarda valproik asidin (VPA) uzun süreli hematolojik ve biyokimyasal yan etkilerini belirlemektir.

**Gereç ve Yöntem:** Geriye dönük bir doğal çalışma tasarımı kullanılmıştır. Katılımcılar, monoterapi şeklinde yalnızca VPA ile tedavi edilen epilepsi saptanan çocuk hastalardır. Elektronik tıbbi dosyalar, bir VPA tedavisi öncesi ve sonrasında hematolojik ve biyokimyasal parametrelerdeki değişiklikler için gözden geçirildi.

**Bulgular:** Yaşları 3-18 (ort. 10,52±3,63) yıl olan 85 hasta çalışma kriterlerini karşıladı. Hastaların 50'sini (%58,9) kızlar oluşturmaktaydı. Tedaviye başladıktan sonraki ikinci yılda hastaların Trombosit değerleri VPA kullanan hastalarda ortalama 249,320±48,778 /mm<sup>3</sup> olarak hesaplanmıştır ve yıllar içindeki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,005). Hastaların tedaviye başlamadan önceki ALT, LDH ve ALP değerleri cinsiyete göre ve tedavi yıllarına göre anlamlı farklılık göstermemiştir. (p>0,05). Hastaların GGT değerleri yıllar içinde başlangıca göre artma göstermiş olup bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır (F=4,359, p=0,02). Hiçbir ciddi yan etki bildirilmedi.

**Sonuç:** VPA ile tedavi edilen epileptik hastalar, trombosit sayısında azalma ve karaciğer enzimlerinde yükselme riski altında olabilir. Bu nedenle, karaciğer fonksiyonlarının ve hematolojik parametrelerin temel ölçümü ve tedavi boyunca izlenmesi önerilir.

**Anahtar Kelimeler:** Valproik asit, yan etkiler, hematolojik, trombositopeni, karaciğer enzimleri

### ABSTRACT

**Objective:** The aim of this study is to determine the long-term hematological and biochemical side effects of valproic acid (VPA) in pediatric patients with epilepsy.

**Material and Method:** A retrospective natural study design was used. Participants were pediatric patients with epilepsy who were treated with VPA only as monotherapy. Electronic medical files were reviewed for changes in hematological and biochemical parameters before and after a VPA treatment.

**Results:** Eighty-five patients aged 3-18 (mean 10.52±3.63) met the study criteria. 50 (58.9%) of the patients were girls. In the second year after starting the treatment, the platelet values of the patients were calculated as 249.32±48.778 in patients using VPA, and this difference over the years is statistically significant. No serious side effects were reported.

**Conclusion:** Epileptic patients treated with VPA may be at risk of decreased platelet count and elevated liver enzymes. Therefore, baseline measurement of liver function and haematological parameters and monitoring during therapy is recommended.

**Keywords:** valproic acid, side effects, hematology, thrombocytopenia, liver enzymes

**Corresponding Author:** Resul Yılmaz

**Address:** Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı, Selçuklu, Konya, Türkiye

**E-mail:** drresul@gmail.com

**Başvuru Tarihi/Received:** 31.01.2021

**Kabul Tarihi/Accepted:** 12.07.2021



## GİRİŞ

Epilepsi insanoğlu tarafından bilinen en eski nörolojik hastalıklar arasında yer almaktadır (1). Farklı etiyolojik faktörlere bağlı olarak ortaya çıkmakta olup tekrarlayıcı sıklıkla spontan olarak gözlenen, aralarında 24 saatten daha uzun sürede tekrarlayan, tetikleyici neden olmadan, iki yahut daha fazla nöbet ile karakterize, kronik seyirli bir semptomlar dizisidir (2,3).

Epilepsinin insidans ve prevalansındaki değişmeler sosyo-ekonomik düzey, çevresel faktörlerden kaynaklı olumsuzluklar nedeniyle olabilmektedir (4).

Epilepsi, hastaların fiziksel değişikliklere, günlük ilaç kullanımında tedavi şekline uyma, tekrarlayan doktor muayeneler ve akut tıbbi acil durumlara hazırlıklı olmasını gerektiren ve bu bağlamda da yaşam kalitesini negatif yönde etkileyen ciddi bir sağlık sorunudur (4). Yapılan çalışmalarda epilepsi hastalarının yaşam kalitesinin sağlıklı popülasyona oranla daha düşük olduğu bildirilmiştir (5). Bu bilgiler dikkate alındığında hastaların düzenli tedavi almaları önem arz etmektedir.

Epilepsi tedavisindeki ilk aşama tanının doğru konması ve ilaçla tedaviye gerek olup olmadığının tespitidir. Tanıdan tam manasıyla emin olunmasının ardından diğer aşama ilaç tedavisine gerek olup olmadığına karar verilmesidir. Tek nöbet sonrası yineleme riski 6 ay içinde %50 dolayındadır. 2 yıllık süre zarfında tekrarlanmaz ise nöbetin tekrarlanma riski de dolayısıyla düşmektedir. Bu sebepten ötürü bazı durumlarda uzun sürecek, yan etkileri olabilecek ve belki de gereksiz olan bir tedaviye başlanmadan önce hastalığın doğal seyrinin takip edilmesi oldukça faydalıdır. Hastalıktan emin olunmasından sonra uygun ilacın seçilmesi önemlidir. Epilepsi tedavisinde kullanılan ilaçlar antiepileptik ilaçlar (AEİ) olarak adlandırılmakta olup VPA ise bunlar içinde en yaygın kullanılanlar arasında yer almaktadır (2).

Epilepsi tedavisinin uzun yıllar boyunca ve hastaların büyük çoğunluğunda ömür boyu devam edecek olması, ortaya çıkması muhtemel diğer hastalıklar, yaşlanma ve gebelik gibi durumlar açısından da AEİ'lerin seçimini ve bir bütün olarak tedavinin hastanın özelliklerine göre bireyselleştirilmesini zorunlu hale getirmektedir (3).

Epilepsi söz konusu olunca çocuklarda iyi seyirli epilepsi grubu hariç hepsine ilaç başlanmaktadır. Yine epilepsi hastalarının yaklaşık %40'ı ilaç bağımlı ve dirençli epilepsi grubu olup bunlar yaşam boyu bir yahut birkaç ilacı kullanmak zorundadırlar. VPA epilepsi tedavisinde monoterapi veya politerapi dahilinde en sık kullanılan antiepileptikler arasında yer almaktadır (7,8).

Geniş bir antikonvülzan aktivite spektrumuna sahip basit, dallı zincirli yağ asidi olan valproik asit (VPA), genellikle çeşitli epilepsi türlerinin tedavisi için kullanılan bir ilaçtır (9,10). Diğer antikonvülzan ilaçlarda olduğu gibi VPA'nın temel etki mekanizması tam

olarak bilinmemektedir. Yaygın olarak kabul edilen etki mekanizması VPA'nın voltaja duyarlı sodyum kanalları üzerinden gama amino bütirik asidin (GABA) etkilerini arttırmasıdır. Ayrıca sinyal transdüksiyon sistemi ara kademeleri üzerinde düzenleyici etkileri bulunmakta ve voltaj kapılı sodyum kanallarından iyonların geçişini yavaşlatarak abartılı nöronal iletiyi hafifletmektedir. VPA'nın sodyumun nöronlara geçişini azaltarak glutamat salınımını azalttığı ve eksitator nöronların inhibe olmasını saydığı; GABA'nın salıverilmesini arttırarak, geri alımını azaltarak ve/veya yıkımını yavaşlatarak inhibitör etkiyi arttırdığı bilinmektedir. Bu etkilerden hangilerinin terapötik etkilere aracılık ettiği tam olarak bilinmemektedir (11).

VPA geleneksel olarak çocuklarda epilepsi tedavisi için kullanıldığından, epileptik çocuk hastalarda yan etkileri üzerine kapsamlı bir literatür oluşturulmuştur (2,12). VPA tedavisi, çoğu epilepsi tedavisinde bildirilen çeşitli metabolik ve biyokimyasal yan etkilere neden olur (13-16). En ciddi yan etkiler, her ikisi de ölümcül olabilen hepatotoksisite ve pankreatittir (17-19). Bu ciddi advers olayların yanı sıra VPA, birçok hematolojik ve biyokimyasal parametreleri de etkiler: VPA nispeten eski bir antiepileptik ilaç olmasına rağmen, kanıtlanmış terapötik faydaları ve olumlu güvenlik profili nedeniyle popülerliğini korumaktadır (2).

Çocuklarda yürütülen çeşitli araştırmalardan elde edilen sonuçlar, VPA'nın epilepsiye ek olarak psikiyatrik hastalıkların tedavisinde de güvenli ve etkili olduğunu göstermiştir (20-24).

Epilepsi çoğunlukla kronik olduğundan ve özellikle çocuk popülasyonunda uzun süreli tedavi gerektirdiğinden, bu popülasyonda uzun vadeli VPA tedavisinin güvenliğini ve tolere edilebilirliğini incelemek önemlidir. Bu çalışmanın amacı, VPA ile tedavi edilen epilepsi tanılı çocuk hastalarda VPA tedavisinin beyaz kan hücreleri (WBC) ve trombosit (PLT) sayısı ve karaciğer fonksiyon testleri (LFT'ler) üzerindeki uzun vadeli etkilerini araştırmaktır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza 30.01.2007 tarihi ile 30.12.2013 yılları arasında Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları kliniğine başvuran ICD10 kodlamasına göre G40.8(epilepsiler,diğer), G40.9(epilepsi,tanımlanmamış), R56.8 (konvulziyonlar diğer ve tanımlanmamış) tanıları almış olan hastalar tarandı. R56.8 ICD10 kodlu hastaların dosyaları yeniden incelendiğinde Epilepsi tanısı olanlar dikkate alındı. Buna göre toplam 1127 başvuruya ulaşıldı. Bu başvurular tekil hasta olarak 342 idi. Hastanemiz çocuk polikliniğinde ilk kez tanı almış ve antiepileptik tedavi alan 134 hasta çalışmaya alındı. Bu hastaların 4 ünde fenobarbital, 3 hastada levetirasetam, 2 hastada lamotrijin, 20 hastada karbamazepin kullanıldığı tespit edildi. Bu hastalar

çalışma dışı bırakıldı. VPA kullanan 16 hasta, sadece 1 kez başvuru yaptığı ve ilaç sonrası başvuruları olmadığından eksik tetkik olması nedeniyle çalışma dışı bırakıldı.

Kliniğimizde VPA aşağıdaki gibi uygulanmıştır. Başlangıç Tedavisi: 1 ila 3 bölünmüş dozda 10 ila 15 mg/kg/gün; nöbetler kontrol altına alınana veya yan etkiler daha fazla artışı engelleyene kadar haftalık aralıklarla 5 ila 10 mg/kg/gün artırılmış; >250 mg günlük dozlar bölünmüş dozlar halinde verilmiştir. İdame tedavi: 2 ila 3 bölünmüş dozda 30 ila 60 mg/kg/gün

Çalışmaya dâhil edilme kriterleri olarak; 0-18 yaşları arasında olmak, tekli antiepileptik alıyor olmak, antiepileptik tedavisine başlamadan önce herhangi bir antiepileptikler başta olmak üzere başka bir ilaç kullanmıyor olmak, eşlik eden başka hastalığın (ailevi hiperlipidemiler, konjenital, metabolik hastalıklar gibi) olmaması, hemogram ve biokimyasal tetkik değerlerine ulaşılabilir olmak olarak belirlendi. Çalışmanın dışlanma kriterleri olarak; 18 yaşından büyük olmak, kombine antiepileptik kullanıyor olmak, komorbid hastalığın olması, ek başka ilaç kullanıyor olmak, hemogram ve biokimyasal tetkik değerlerine ulaşamıyor olmak olarak belirlendi.

Çalışmamıza hastane bilgi sisteminde hemotolojik ve biokimyasal tetkik değerleri mevcut olan, VPA kullanan hastalar alındı. Araştırmaya dahil edilen hastaların VPA tedavisi başlamadan hemen önceki laboratuvar değerleri ve AEİ tedavi başlanması sonrası 1. yıl ve 2. yıl laboratuvar değerleri karşılaştırıldı. Hemoglobin (Hb), Hematokrit (Hct), Platelet (plt), MCV, WBC, Alanin transaminaz (ALT), Aspartat transaminaz (AST), Gama glutamil transferaz (GGT), Alkalen fosfataz (ALP), Laktat dehidrogenaz (LDH) parametreleri değerlendirildi. Araştırmaya dahil edilen laboratuvar verileri epilepsi dışında sağlıklı olduğu dönemde, rutin epilepsi takibi sırasında istenen testlerden alınmıştır. Klinik ve laboratuvar olarak viral ya da bakteriyel enfeksiyon olabilecek durumlar dışlanmıştır.

#### Bu parametrelerin hastanemizde çalışılma teknikleri:

**AST** ve **ALT**: Absorbanstaki azalmanın ölçülmesiyle fotometrik olarak tayin edilmiş. **GGT**: Enzimatik kolorimetrik test, Absorbanstaki artmanın ölçülmesiyle fotometrik olarak tayin edilmiş. **LDH**: UV testi, Absorbanstaki artmanın ölçülmesiyle fotometrik olarak tayin edilmiş. **ALP**: Kolorimetrik test, Absorbanstaki artış ölçülerek tayin edilmiş. Değerlendirmede esas alınan biyokimyasal parametrelerin referans aralıkları pediatri pratiğinde başucu kaynağı olan Nelson Textbook of Pediatrics temel alınmıştır.25.

#### Etik Durum

Bu araştırmada 2020 öncesi veriler kullanılmış ve araştırma 2020 öncesinde sonuçlanmıştır. Yazarın 2014 yılında sunulan EPİLEPTİK HASTALARDA VALPROİK ASİT

VE KARBAMAZEPİN'İN HEMATOLOJİK VE BİYOKİMYASAL PARAMETRELERE ETKİSİ başlıklı tezinden üretilmiştir. 3 Kasım 2015 tarihli 28617 sayılı olarak resmi gazetede yayınlanan Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik'e göre "Retrospektif çalışmalar yönetmeliğinin kapsamı dışındadır (madde 2-(2))"maddesi gereği etik kurul onayı alınmamıştır. Bu çalışma Kişisel Verilerin Korunması Kanununa uygun şekilde hasta verileri anonim hale getirilerek ve İyi Klinik Uygulamalar ve Helsinki Deklarasyonunun 2013 Brezilya güncellemesine uygun olarak hazırlanmıştır.

#### İstatistiksel Analiz

Çalışmanın analizleri SPSS 21.0 istatistik paket programı kullanılarak yapılmıştır. Kategorik veriler sayı ve yüzdeler ile, niteliksel veriler ise ortalama ve standart sapma şeklinde özetlenmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogrow-Smirnow testi ile kontrol edilmiştir. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi, yıllara göre ölçümler için Tekrarlayan Ölçümlerde Varyans Analizi kullanılmıştır. P değeri 0,05'ten küçük olduğunda anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

#### Katılımcılar

Epilepsi nedeniyle merkezimizde takip edilen, VPA tedavisi alan, çalışma döneminde yaşları 3-18 (yıl) arasında olan 85 hastanın verileri analiz edildi. İstatistiksel analiz için araştırmaya dâhil edilen 85 hastaların ilk başvurusunda, tedavi başladıktan sonra 1. Yıl ve 2. Yıl bitimindeki veriler kullanıldı. Çalışma örnekleminin demografik ve klinik verileri **Tablo 1**'de sunulmuştur.

**Tablo 1.** Valproik asit ile tedavi edilen hastaların demografik özellikleri

	N (%)
Hasta Sayısı	85
Cinsiyet (Erkek/Kız)	50/35 (59/41)
Yaş (yıl)	10,52±3,63

#### Demografik, klinik ve temel laboratuvar verileri

Çalışmamıza dâhil edilen VPA kullanan hastalardan 35'ini (%41,1) erkekler, 50'sini ise kızlar oluşturmaktaydı. Yapılan çalışma sonuçlarına göre genel kanı cinsiyet ile prognoz arasında ilişki olmadığı yönündedir.

Çalışmamıza dâhil edilen hastalar 3-18 yaş arasında olup ortalama 10,52±3,63 yıl şeklindedir (**Tablo 1**). Bununla birlikte kızların yaş ortalaması 10,645±3,798, erkeklerin yaş ortalaması ise 11,153±2,898 yıl olarak tespit edildi.

Başlangıç , tedavinin 1. yıl ve 2. yılındaki laboratuvar değerleri **Tablo 2** ve **3**'te özetlenmiştir.

**Tablo 2. Tedavi Başlangıç , tedavinin 1. yıl ve 2. yılındaki hematolojik değerler**

		Tedavi Başlangıç		1. Yıl		2.yıl		p
		Ortalama	SS (±)	Ortalama	SS (±)	Ortalama	SS (±)	
Hemoglobin (gr/dl)	Total	12,38	1,12	12,70	0,82	12,61	0,91	0,06
	Kız	12,19	1,06	12,45	0,96	12,37	1,11	0,06
	Erkek	12,62	1,04	12,73	1,06	12,71	1,06	0,21
Hemoatokrit (%)	Total	36,66	2,99	38,33	2,31	38,55	2,31	<b>0,04</b>
	Kız	36,95	3,03	37,50	2,93	37,50	2,93	0,07
	Erkek	38,32	3,07	38,71	3,12	38,98	2,90	0,86
MCV (fL)	Total	82,38	5,11	82,92	5,31	82,26	0,91	0,30
	Kız	82,44	6,67	83,33	7,54	82,76	6,48	0,76
	Erkek	82,98	5,31	82,98	4,79	82,90	5,16	0,71
Trombosit (Hücre/mm <sup>3</sup> )	Total	275,47	82,11	254,66	62,66	249,32	48,77	<b>0,005</b>
	Kız	285,56	91,55	259,79	66,78	258,73	69,02	0,06
	Erkek	268,19	67,90	261,31	72,90	249,47	65,15	0,16
Lökosit (Hücre/mm <sup>3</sup> )	Total	7,88	3,11	7,86	1,64	7,88	2,03	0,47
	Kız	7,71	2,55	7,65	2,00	7,84	1,97	0,15
	Erkek	7,49	2,10	7,66	2,01	7,60	2,11	0,17

**Tablo 3. Tedavi Başlangıç , tedavinin 1. yıl ve 2. yılındaki biyokimyasal değerler**

		Tedavi Başlangıç		1. Yıl (U/L)		2.yıl (U/L)		p
		Ortalama	SS (±)	Ortalama	SS (±)	Ortalama	SS (±)	
LDH (U/L)	Total	12,38	1,12	12,70	0,82	12,61	0,91	0,06
	Kız	242,42	52,83	244,83	56,89	248,11	49,89	0,14
	Erkek	294,54	98,85	257,28	56,36	267,23	65,89	0,48
ALP (U/L)	Total	220,80	79,75	205,88	55,79	195,44	41,13	0,17
	Kız	241,13	195,36	221,0	73,15	212,97	59,41	0,31
	Erkek	281,08	138,98	228,08	65,36	236,41	59,60	0,11
ALT (U/L)	Total	14,74	7,17	13,28	5,18	13,52	4,32	0,29
	Kız	14,92	9,85	12,96	5,70	12,72	3,50	0,85
	Erkek	15,28	5,58	14,44	5,06	14,80	6,59	0,77
AST (U/L)	Total	27,15	8,87	24,64	3,91	25,87	5,61	<b>0,02</b>
	Kız	26,84	11,02	23,62	5,90	24,98	6,17	<b>0,01</b>
	Erkek	27,80	9,37	25,66	6,67	26,13	7,60	0,70
GGT (U/L)	Total	18,22	17,78	18,96	11,22	20,40	11,21	<b>0,02</b>
	Kız	20,89	23,42	22,27	26,58	21,30	24,74	0,11
	Erkek	18,80	14,83	18,26	12,82	20,51	13,66	<b>0,01</b>

**Tam Kan sayımı**

VPA kullanan hastaların tedaviye başlamadan önceki Hb değerleri ortalama  $12,38 \pm 1,12$  gr/dL, iken yıllar içinde artma eğilimi göstermekle birlikte bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır ( $p=0,06$ ). Cinsiyete göre değerlendirildiğinde ise yıllar içerisindeki değişim cinsiyetler arasında farklılık göstermemektedir ( $p=0,56$ ). Hastaların tedaviye başlamadan önceki Htc değerleri ortalama  $37,66 \pm 2,996$  %, yıllar içinde artış eğilimi göstermiş bu farklılık istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur ( $F=3,350$ ,  $p=0,04$ ). Cinsiyetler

arasında ise yıllara göre anlamlı bir farklılık yoktur ( $p=0,67$ ). Hastaların tedaviye başlamadan önceki MCV değerleri ortalama  $82,38 \pm 5,110$  fL yıllar içindeki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p=0,30$ ). Benzer şekilde cinsiyetler arasında ise yıllara göre anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ( $p=0,84$ ). Hastaların tedaviye başlamadan önceki Plt değerleri yıllar içine azalma eğilimi göstermektedir ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır ( $F=6,453$ ,  $p=0,005$ ). Cinsiyetler arasında ise yıllara göre anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ( $p=0,56$ ).



Hastaların tedaviye başlamadan önceki WBC değerleri yıllar içinde ve cinsiyetlere göre farklılık göstermiş fakat bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p=0,47$ ). Valproik asit kullanan hastalar cinsiyetlerine göre gruplandırılıp tedavi yılları içindeki değişim değerlendirildiğinde kız ve erkek hastalarda Hb, Hct, MCV, WBC değerleri arasında yıllar içerisinde anlamlı bir farklılık saptanamamıştır ( $p>0,05$ ).

### Karaciğer fonksiyon testleri ve amilaz seviyeleri

Valproik asit kullanan hastalarda AST ve ALT değerleri normal değer aralığında olmakla beraber daha düşük ( $p<0,05$ ) olduğu tespit edilmiştir.

Valproik asit kullanan hastaların GGT değerleri yıllar içinde başlangıca göre artma göstermiş olup bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır ( $F=4,359$ ,  $p=0,02$ ). Cinsiyete göre değerlendirildiğinde ise kızlar ve erkekler arasında anlamlı bir farklılık saptanmıştır ( $p=0,03$ ). GGT değeri erkek hastalarda başlangıç ölçümüne göre artış göstermiş ve farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p=0,01$ ).

Cinsiyete göre VPA kullanan erkek ve kızlar karşılaştırıldığında tedavi öncesine göre tedavi sonrası artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ( $p<0,05$ )

Erkek çocuklarda tedavi öncesine göre tedavi sonrası GGT deki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ( $p<0,05$ )

Hastaların tedaviye başlamadan önceki ALT, LDH ve ALP değerleri cinsiyete göre ve tedavi yıllarına göre anlamlı farklılık göstermemiştir. ( $p>0,05$ ). Hastaların GGT değerleri yıllar içinde başlangıca göre artma göstermiş olup bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır ( $F=4,359$ ,  $p=0,02$ ). Cinsiyete göre değerlendirildiğinde ise kızlar ve erkekler arasında anlamlı bir farklılık saptanmıştır ( $p=0,03$ ).

Ayrıca ALT, LDH ve ALP değerlerinde de yıllar içerisinde anlamlı bir farklılık yoktur. Ancak AST değeri kızlarda yıllar içerisinde başlangıca göre düşüş göstermiş ve bu farklılık istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur ( $p=0,01$ ).

Her ne kadar laboratuvar değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişimler olsa da değerler normal sınırlar içinde kaldığından tedavi değişikliğine gerek duyulmamıştır.

## TARTIŞMA

Trombositopeni VPA'nın en sık görülen yan etkisidir, insidansı %5-60 arasında değişmektedir (26,27). Çocuklar daha çok etkilenir ve bu büyük olasılıkla VPA'nın çocukluk yaş grubunda daha sık kullanılmasına bağlıdır (28). Bizim çalışmamıza paralel olarak VPA'nın platelet düzeyini düşürdüğüne yönelik birçok çalışma, yüksek VPA serum düzeylerine bağlı olarak trombositopeninin geliştiğini göstermiştir (8,26-29). Bildirilmiş bir vaka dışında VPA eksikliğinin yol açtığı trombositopeniye bağlı ciddi kanama semptomları görülmemiştir (28,30).

Trombositopeni yapan mekanizma tam olarak bilinmese de iki olasılık öne sürülmektedir; Bunlardan ilki VPA'nın direk kemik iliği üzerine toksik etkisi, diğeri ise trombositlere karşı otoantikör gelişimidir (8,27-29,31).

Kishi ve arkadaşları toksik etkinin 120 mg/l kan konsantrasyonu üzerinde geliştiğini gözlemlemişlerdir (29). Sandler ve ark. VPA da bulunan dallı zincirli karboksilik asidin trombosit membranındaki yağ asidi komponentiyle benzer olması sebebiyle otoantikörlerin (IgM) oluşumuna neden olabileceğini bildirmişlerdir (31).

Tetzlaff, trombosit sayısı normal olduğu halde operasyon sırasında ciddi kanaması olan bir vaka yayınlamıştır (32). Tek doz VPA kullanımının bile trombosit fonksiyonlarında bozulmaya neden olabileceği bildirilmiştir (33). Zeller ve arkadaşları flow-sitometrik yöntemle trombositlerdeki fonksiyon bozukluğunu göstermişlerdir (34). Kis ve arkadaşları yaptıkları çalışmada çok düşük düzeylerdeki VPA kan düzeylerinde bile trombositlerdeki araşidonik asit kaskadınının aktivitesinin dolayısıyla siklooksijenaz yolunun inhibisyonu ile güçlü bir trombosit agregatörü olan tromboksan A2 nin sentezinin bozulduğunu saptamışlar ve bunun trombosit fonksiyon bozukluğuna yol açarak kanama diatezlerin neden olduğu sonucuna varmışlardır (33). Klinik faydalarına rağmen, VPA ayrıca ilaca bağlı yan etkiler için bir örnek durumundadır. Özellikle, kronik olarak VPA alan hastalarda hemorajik pankreatit, kemik iliği baskılanması ve daha sık olarak hepatik hasar gelişebilir (2,35). Bu nedenle, hastaların % 44 kadarında, VPA, tedavinin ilk aylarında serum karaciğer enzimlerini ve lipid peroksidasyonunu yükseltir. Amitai ve ark. çalışma örneğinde ortalama PLT sayısında bir azalma gözlemlendi. Trombositopeni gelişme yüzde üç olarak bulundu. Literatürden farklı olarak PLT sayısı ile yaş veya VPA düzeyi arasında bir ilişki bulunmamıştır (37).

Bölükbaşı ve arkadaşlarının çalışmasında, sağlıklı ve epileptik kontrol gruplarında AST ve ALT değerleri normal değer aralığında yer almakla beraber epileptik kontrol grubunda AST değerlerinin daha düşük seviyelerde olduğu ve bu bulgunun klinik olarak anlamlı olduğu ( $p<0,05$ ) tespit edilmiştir (38). Bizim çalışmamızda Bölükbaşı ve arkadaşlarının çalışmasına paralel olacak şekilde başlangıç değerine göre tedavinin 1.ve 2 . yıl sonrası AST değerinde düşme tespit edilmiş ve bu istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır. ( $p<0,05$ ).

Valproik asit kullanan hastalarda AST ve ALT değerleri normal değer aralığında olmakla beraber daha düşük ( $p<0,05$ ) olduğu, epilepsi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ise anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir. AST ve ALT değerlerinin düşük olması valproik asidin enzim inhibisyonu yapıcı etkisi ile ilişkili olabilir. Valproik asidin karaciğer aminotransferazlarında

%10-15 oranında geçici bir yükselmeye yol açtığı gösterilirken literatürde bu değişikliklerin valproik asitin en yaygın etkileri olduğu bildirilmektedir (32,33,38-40). Antiepileptik ilaç tedavisinin karaciğer hasarına yol açabileceği eski ilaçlardan valproik asit ve yenilerden felbamatin fulminan karaciğer yetmezliği yapabileceği bildirilmiştir (40). Sönmez ve ark. (2006) ise valproik asit kullananlarda AST ve ALT düzeylerinde anlamlı değişiklik olmadığını belirtmişlerdir (41). Terapötik dozlarda VPA tedavisi gören epilepsili bir hasta kohortunda herhangi bir hepatotoksisite kanıtı gözlemlenmeyen Haznedar ve meslektaşlarının araştırmalarıyla da tutarlıdır (24). Nijeryada yürütülen yakın tarihli araştırmada ise yine çocuklarda sodyum valproat monoterapisinin anlamlı hepatotoksisite ile ilişkili görünmediği bildirilmiştir (42). İsrailde psikiyatrik nedenlerle uzun dönem VPA tedavisi alan ergenler üzerinde yapılan araştırmada karaciğer enzimlerinde veya amilazda önemli bir değişiklik saptanmadığı ve hastaların hiçbirinde ciddi hepatotoksisite veya pankreatit gelişmediği bildirildi (37). Oysa bizim çalışmamızda VPA kullanımına bağlı olarak tedavi öncesi değere göre tedavi sonrası AST değerinde düşme olduğu tespit edilmiş ve bu istatistiksel olarak ta anlamlı bulunmuştur. ( $p<0.05$ ). Ayrıca VPA kullanan kız hasta grubu tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlendirildiğinde AST değerinde düşme tespit edilmiş ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ( $p<0.05$ ) GGT mikrozomal bir enzimdir ve ALP ile birlikte karaciğer atılım fonksiyonunda rol oynamaktadır. Valproik asitin mikrozomal enzim indüksiyonu yapmaması nedeniyle, VPA alan bir hastada karaciğer enzimleri yüksek olarak bulunduğu hepatotoksisite akla gelebilmektedir. Ekskresyon enzimlerinin (GGT, ALP) mikrozomal enzim indüksiyonunu artırması sonucu bilirubinlerin de atılımını arttırabileceği düşünülebilir (43). Oysa araştırmamızda VPA kullanan hastalarda GGT değerinde tedavi öncesine göre tedavi sonrası 1. ve 2. yıl sonrası artış olmuş bu değişim istatistiksel olarak ta anlamlı bulunmuştur. ( $p<0.05$ )

Antiepileptik kullanımına bağlı artan osteoblastik aktiviteyi gösteren serum ALP yüksekliğini bildiren çok sayıda yayın vardır (44,45). Voudris ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada total ALP ve kemik, karaciğer, bağırsak ALP izoenzim düzeylerine bakılmış, karbamazepin ve fenobarbital alanlarda her ikisi de yüksek bulunmuş; valproik asit alanlarda kemik ALP izoenzimi yüksek bulunurken total ALP değerleri normal bulunmuştur (46). Bizim çalışmamızda ise VPA kullanımına bağlı tedavi öncesi değerlere göre her iki cinste de anlamlı bir değişim gözlenmemiştir. ( $p>0.05$ ).

**Kısıtlılık:** Araştırma retrospektif olduğundan bazı verilere ulaşılamamıştır. Kan valproat düzeyi her hastada ölçülemediğinden ve veri yetersiz olduğundan kan ilaç düzeyi ve hematolojik ve biyokimyasal parametreler üzerine etkisi incelenememiştir.

## SONUÇ

Antiepileptik tedavinin başarılı bir şekilde yönetilmesinde, tedaviye ne zaman ve hangi ilaçla başlanacağı, hastanın hangi periyotlarda takip edileceği, tedaviyi sonlandırma zamanı, tedavinin başarısız olması halinde takip edilecek yol, ilave ilaç başlama veya ilaç değişiklikleri, tedavinin sonlandırılma zamanları ve ilaçların olası yan etkileri ile ilgili bilgilerin aile ile paylaşılması konusunda klinisyenin dikkatli olması gerekmektedir.

Bu çalışmada elde edilen VPA güvenlik profili, çoğu epileptik hastalarda gerçekleştirilen VPA tedavisi ile ilgili önceki çocuklar üzerinde yapılan çalışmalarda gözlemlenen sonuçlar ile benzerdir. Ayrıca, hematolojik ve karaciğer enzimleri gibi biyokimyasal parametrelerde izlenen değişimlere ek endokrinolojik değişiklikler gibi VPA ile ilişkili spesifik yan etkiler, özel dikkat gerektirir ve rutin tedavinin bir parçası olduğu bilinerek değerlendirilmelidir. Epileptik bozukluğu olan çocukların birden fazla ilaç kullanabileceği ve aynı zamanda metabolik ve endokrin olumsuzluklara daha yatkın olduğu göz önüne alındığında, VPA'nın hematolojik, biyokimyasal ve metabolik parametreler üzerindeki etkilerinin, diğer ilaçlarla da tedavi edilen hastalarda daha fazla incelenmesi önemlidir.

## ETİK BEYANLAR

**Etik Kurul Onayı:** Bu araştırmada 2020 öncesi veriler kullanılmış ve araştırma 2020 öncesinde sonuçlanmıştır. Yazarın 2014 yılında sunulan EPİLEPTİK HASTALARDA VALPROİK ASİT VE KARBAMAZEPİN'İN HEMATOLOJİK VE BİYOKİMYASAL PARAMETRELERE ETKİSİ başlıklı tezinden üretilmiştir. 3 Kasım 2015 tarihli 28617 sayılı olarak resmi gazetede yayınlanan Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik'e göre "Retrospektif çalışmalar yönetmeliğinin kapsamı dışındadır (madde 2-(2))"maddesi gereği etik kurul onayı alınmamıştır. Bu çalışma Kişisel Verilerin Korunması Kanununa uygun şekilde hasta verileri anonim hale getirilerek ve İyi Klinik Uygulamalar ve Helsinki Deklarasyonunun 2013 Brezilya güncellemesine uygun olarak hazırlanmıştır.

**Aydınlatılmış Onam:** Çalışma retrospektif olarak dizayn edildiği için hastalardan aydınlatılmış onam alınmamıştır.

**Hakem Değerlendirme Süreci:** Harici çift kör hakem değerlendirmesi.

**Çıkar Çatışması Durumu:** Yazarlar bu çalışmada herhangi bir çıkara dayalı ilişki olmadığını beyan etmişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar bu çalışmada finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

**Yazar Katkıları:** Yazarların tümü; makalenin tasarımına, yürütülmesine, analizine katıldığını ve son sürümünü onayladıklarını beyan etmişlerdir.

**KAYNAKÇA**

- Soyuer F, Erdoğan F. Fiziksel aktivite ve Epilepsi. Sağlık Bilimleri Derg (J Health Sci) 2011;20:77-81.
- Kayış E, Yılmaz R, Karaaslan E. Childhood Epilepsy and Valproic Acid and Carbamazepine Treatment: Childhood Epilepsy. Chron Precis Med Researchers 2020;1:34-44.
- Gültekin E, Turanlı G. Epilepsi. In: Yurdakök M, ed. Yurdakök Pediatri. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri; 2017:4385-8.
- Görgülü Ü, Fesci H. Epilepsi ile yaşam: Epilepsinin psikososyal etkileri. Göztepe Tıp Derg 2011;26:27-32.
- Toklu Z, Kutlu G, Demirbaş H, Koyuncu G, İnan LE. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Epilepsi Polikliniğine başvuran epilepsi hastalarının demografik ve klinik bulguları. Epilepsi 2012;18:13-8.
- Guerrini R. Epilepsy in children. The Lancet 2006;367:499-524.
- Rosati A, De Masi S, Guerrini R. Antiepileptic Drug Treatment in Children with Epilepsy. CNS Drugs 2015;29:847-63.
- Johannessen CU, Johannessen SI. Valproate: past, present, and future. CNS Drug Rev 2003;9:199-216.
- Davis R, Peters DH, McTavish D. Valproic acid. A reappraisal of its pharmacological properties and clinical efficacy in epilepsy. Drugs 1994;47:332-72.
- Tran AR, Zito JM, Safer DJ, Hundley SD. National trends in pediatric use of anticonvulsants. Psychiatr Serv 2012;63:1095-101.
- Okay İT, Kısa C, Dilbaz N. Psikiyatrik bozukluklarda valproat kullanımını. Klinik Psikiyatri 2002;5:33-41.
- Belcastro V, D'Egidio C, Striano P, Verrotti A. Metabolic and endocrine effects of valproic acid chronic treatment. Epilepsy Res 2013;107:1-8.
- Abacı A, Saygi M, Yis U, Demir K, Dirik E, Bober E. Metabolic alterations during valproic acid treatment: a prospective study. Pediatr Neurol 2009;41:435-9.
- Aggarwal A, Rastogi N, Mittal H, Chillar N, Patil R. Thyroid hormone levels in children receiving carbamazepine or valproate. Pediatr Neurol 2011;45:159-62.
- Aygün F, Ekici B, Aydınli N, Aydın BK, Baş F, Tatlı B. Thyroid hormones in children on antiepileptic therapy. Int J Neurosci 2012;122:69-73.
- Voudris K, Attilakos A, Katsarou E, et al. Serum total amylase, pancreatic amylase and lipase activities in epileptic children treated with sodium valproate monotherapy. Brain Dev 2006;28:572-5.
- Gerstner T, Büsing D, Bell N, et al. Valproic acid-induced pancreatitis: 16 new cases and a review of the literature. J Gastroenterol 2007;42:39-48.
- Grauso-Eby NL, Goldfarb O, Feldman-Winter LB, McAbee GN. Acute pancreatitis in children from Valproic acid: case series and review. Pediatr Neurol 2003;28:145-8.
- Schmid MM, Freudenmann RW, Keller F, et al. Non-fatal and fatal liver failure associated with valproic acid. Pharmacopsychiatry 2013;46:63-8.
- Geller B, Luby JL, Joshi P, et al. A randomized controlled trial of risperidone, lithium, or divalproex sodium for initial treatment of bipolar I disorder, manic or mixed phase, in children and adolescents. Arch Gen Psychiatry 2012;69:515-28.
- Pavuluri MN, Henry DB, Carbray JA, Sampson G, Naylor MW, Janicak PG. Open-label prospective trial of risperidone in combination with lithium or divalproex sodium in pediatric mania. J Affect Disord 2004;82:S103-11.
- Brigo F, Igwe SC, Lattanzi S. Ethosuximide, sodium valproate or lamotrigine for absence seizures in children and adolescents. Cochrane Database Syst Rev 2021;1:Cd003032.
- Tolou-Ghamari Z, Zare M, Habibabadi JM, Najafi M-R. Antiepileptic drugs: a consideration of clinical and biochemical outcome in patients with epilepsy. Int J Prevent Med 2013;4:330-7.
- Haznedar P, Doğan Ö, Albayrak P, et al. Effects of levetiracetam and valproic acid treatment on liver function tests, plasma free carnitine and lipid peroxidation in childhood epilepsies. Epilepsy Res 2019;153:7-13.
- Lo SF. Reference intervals for laboratory tests and procedures. Nelson textbook of pediatrics. 19 ed. Philadelphia: Elsevier; 2011.
- Cannizzaro E, Albisetti M, Wohlrab G, Schmutz M. Severe bleeding complications during antiepileptic treatment with valproic acid in children. Neuropediatrics 2007;38:42-5.
- May RB, Sunder TR. Hematologic manifestations of long-term valproate therapy. Epilepsia 1993;34:1098-101.
- Cheng R. Thrombocytopenia associated with valproic acid that requires platelet transfusion. Ann Neurol 1989;26:457-8.
- Kishi T, Fujita N, Kawaguchi H, Ishimae M, Watanabe K, Tanaka T. Bone marrow suppression induced by high dose valproic acid. Arch Dis Childhood 1994;71:153-5.
- Acharya S, Bussel JB. Hematologic toxicity of sodium valproate. J Pediatr Hematol Oncol 2000;22:62-5.
- Sandler R, Emberson C, Roberts G, Voak D, Darnborough J, Heeley A. IgM platelet autoantibody due to sodium valproate. Br Med J 1978;2:1683.
- Tetzlaff JE. Intraoperative defect in haemostasis in a child receiving valproic acid. Can J Anaesth 1991;38:222.
- Kis B, Szupera Z, Mezei Z, Gecse Á, Telegdy G, Vécsei L. Valproate treatment and platelet function: the role of arachidonate metabolites. Epilepsia 1999;40:307-10.
- Zeller JA, Schlesinger S, Runge U, Kessler C. Influence of valproate monotherapy on platelet activation and hematologic values. Epilepsia 1999;40:186-9.
- Bedry R, Parrot F. Severe valproate poisoning. Réanimation 2004;13:324-33.
- Zimmerman HJ, Ishak KG. Valproate-induced hepatic injury: analyses of 23 fatal cases. Hepatology 1982;2:591S-7S.
- Amitai M, Sachs E, Zivony A, et al. Effects of long-term valproic acid treatment on hematological and biochemical parameters in adolescent psychiatric inpatients: a retrospective naturalistic study. Int Clin Psychopharmacol 2015;30:241-8.
- Bölükbaşı N, Akar F, Bir S. Antiepileptik ilaçların Lipit Profili ve Karaciğer Enzimleri Üzerine Etkisi. Arch Neuropsychiatry/Noropsikiatri Arsivi 2011;48.
- Ahmed SN, Siddiqi ZA. Antiepileptic drugs and liver disease. Seizure 2006;15:156-64.
- Voudris KA, Attilakos A, Katsarou E, et al. Early and persistent increase in serum lipoprotein (a) concentrations in epileptic children treated with carbamazepine and sodium valproate monotherapy. Epilepsy Res 2006;70:211-7.
- Mujgan Sonmez F, Demir E, Orem A, et al. Effect of antiepileptic drugs on plasma lipids, lipoprotein (a), and liver enzymes. J Child Neurol 2006;21:70-4.
- Adedapo ADA, Demaki WE, Lagunju I. Non-Dose-Dependent Changes in Liver Enzyme Levels of Children With Epilepsy on Treatment With Sodium Valproate. Dose Response 2020;18:1559325820918445.
- Yamatogi Y. Principles of antiepileptic drug treatment of epilepsy. Psychiatry Clin Neurosci 2004;58:53-56.
- Bjöm K, Gjerstad L, Bentdal Ø, Osnes S, Schruppf E. Topiramate and fulminant liver failure. The Lancet 1998;352:1119.
- Feldkamp J, Becker A, Witte O, Scharff D, Scherbaum W. Long-term anticonvulsant therapy leads to low bone mineral density—evidence for direct drug effects of phenytoin and carbamazepine on human osteoblast-like cells. Exper Clin Endocrinol Diabet 2000;108:37-43.
- Voudris K, Moustaki M, Zeis PM, et al. Alkaline phosphatase and its isoenzyme activity for the evaluation of bone metabolism in children receiving anticonvulsant monotherapy. Seizure 2002;11:377-80.



## Sünnet İçin Başvuran Erkek Çocuklarda Anemi Prevalansı

### Prevalence of Anemia in Boys Applying for Circumcision

Elif Erdoğan Ceylan<sup>1</sup>, Nagihan Yıldız Çeltek<sup>2</sup>, Ufuk Ünlü<sup>2</sup>, Osman Demir<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Boğazkale County State Hospital, Corum, Turkey

<sup>2</sup>Gaziosmanpaşa University School of Medicine Department of Family Medicine, Tokat, Turkey

<sup>3</sup>Gaziosmanpaşa University School of Medicine Department of Biostatistic, Tokat, Turkey

#### ÖZ

**Amaç:** Anemi, gelişmemiş ülkeler için önemli bir toplum sağlığı sorunudur. Görülme sıklığının sosyo-ekonomik düzeye bağlı olarak bölgeden bölgeye dahi değişebiliyor olması bu konuyla ilgili farklı bölgelerde yapılan çalışmaların kıymetini arttırmaktadır. Biz de bu çalışmamızda bir üniversite hastanesine sünnet için başvuran sağlıklı çocuklarda rastlantısal tespit edilen anemi prevalansını bulmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamızda Ekim 2015-Ekim 2020 tarihleri arasında Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Üroloji Polikliniğine sünnet istemi ile başvuran 0-11 yaş aralığındaki çocukların işlem öncesi rutin bakılan tam kan tetkiki sonuçları retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** Çalışmaya sünnet için başvuran 436 erkek çocuk dahil edilmiştir. Yaş ortalamaları  $5,4\pm 3,2$  olarak bulunmuştur. Çalışmaya alınanların hemoglobin ortalaması  $12,5\pm 1,2$  gr/dl olarak bulunmuştur. Hemoglobinin değerlerine göre 20 (%4,6) çocukta anemi tespit edilmiştir. Anemi tespit edilen çocukların yaş ortalamaları  $4,2\pm 4,4$  olarak hesaplanmıştır. Bu çocuklar yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde 0-1 yaş grubunda 5 (%25) kişi, 2-4 yaş grubunda 7 (%35) kişi, 5-7 yaş grubunda 5 (%25) kişi, 8-11 yaş grubunda 3 (%15) kişi bulunmaktadır. RDW değeri %12'den büyük hemoglobin ve MCV değerleri de yaşa göre düşük olan ve demir eksikliği anemisi lehine değerlendirilen 11 (%2,5) çocuk tespit edilmiştir.

**Sonuç:** Anemi ülkemiz genelinde olduğu gibi bizim bölgemizde de sıkça görülen hastalıklardan biridir. Şikayeti olmayan çocuklarda dahi anemi tanısı konulabilmektedir. Hekimin bunu bilerek yaklaşması hastalığın erken tanılması ve daha kolay tedavisi edilmesini sağlayacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Anemi, prevalans, çocuk, sünnet

#### ABSTRACT

**Aim:** Anemia is an important public health problem for underdeveloped countries. The incidence varies from region to region, because of this, studies in different regions are valuable. In this study, we aimed to find the incidentally detected anemia rate in children who applied to a university hospital for circumcision.

**Material and Method:** In our study, the routine hemogram test results of aged 0-11 who applied to the Urology Polyclinic of Tokat Gaziosmanpaşa University Medical Faculty Hospital between October 2015 and October 2020 with a request for circumcision were retrospectively evaluated. 436 boys who applied for circumcision were included in the study. Their average age was found to be  $5.4\pm 3.2$ . The average hemoglobin value of the subjects included in the study was calculated as  $12.5\pm 1.2$  gr/dl. According to hemoglobin values, anemia was detected in 20 (4.6%) children.

**Results:** The mean age of children with anemia was calculated as  $4.2\pm 4.4$ . When these children are evaluated according to age groups, 5 (25%) children in the 0-1 age group, 7 (35%) children in the 2-4 age group, 5 (25%) children in the 5-7 age group, 3 (15%) in the 8-11 age group there are children. Children with RDW values greater than 12% and also lower HGB and MCV values for age were considered to have iron deficiency anemia. According to these criteria, 11 (2,5%) patients had iron deficiency anemia.

**Conclusion:** Anemia is one of the common diseases in our region as well as in our country. The fact that it is seen even in children without any complaints shows that anemia should always be kept in mind. This will facilitate early diagnosis and treatment.

**Keywords:** Anemia, prevalence, children, circumcision

**Corresponding Author:** Elif Erdoğan Ceylan  
**Address:** Bahçelievler Mah. Bahar 47. Sok. Merkez, Çorum, Türkiye  
**E-mail:** drelfcyln@hotmail.com

**Başvuru Tarihi/Received:** 03.03.2021  
**Kabul Tarihi/Accepted:** 12.07.2021



## GİRİŞ

Anemi, hemoglobın (HGB) değerinin yaşı ve cinsiyete göre olması gereken değerden 2 standart deviasyon (SD) daha düşük olması şeklinde tanımlanabilir (1). Özellikle gelişmekte olan ve gelişmemiş ülkelerde önemli sağlık sorunlarının başında yer almaktadır (2). Gelişmekte olan ülkelerde 5 yaşından küçük çocuklarda anemi prevalansı %52 iken, gelişmiş ülkelerde bu oran %12'lere kadar düşmektedir (3). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün raporuna göre tüm dünyadaki okul çağı çocuklarının yaklaşık %49'u anemiden etkilenmektedir (4). Ülkemizde yapılan bir çalışmada 6-11 yaş arasındaki okul çağı çocuklarında anemi prevalansının %28 olduğu tespit edilmiştir (5).

Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de aneminin en sık sebebi demir eksikliği anemisidir. DSÖ tüm dünya nüfusunun %24,8'inde demir eksikliği anemisi görüldüğünü düşünmektedir (6). Yine DSÖ'nün 2011 verilerinde ülkemizdeki okul öncesi çocuklarının %32,6'sında demir eksikliği anemisi görüldüğü bildirilmiştir (7). Demir eksikliği anemisi kesin tanısı için altın standart kemik iliği biyopsisi olmasına rağmen, işlemin zorluğu nedeniyle genellikle demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin düzeyleri tanı için destekleyici olarak kullanılmaktadır. Bunun dışında düşük ortalama korpüsküler hacim (MCV) ve artmiş eritrosit dağılım hacmi (RDW)'nin bir arada görülmesi kabul görmüş bir tarama yöntemidir (8).

Özellikle çocukluk çağında görülen anemi mental ve motor gelişim üzerine olumsuz etkiler bırakmaktadır. Bu olumsuz etkilerin anemi tedavisinden sonra dahi düzelmemesi aneminin erken dönemde tanı ve tedavisinin önemini arttırmaktadır (9,10).

Biz bu çalışmamızda Tokat ilinde herhangi bir şikayeti olmayan ve sünnenet için başvuran sağlıklı çocuklarda, rutin bakılan kan tetkiklerinde rastlanılan çocukluk çağı anemisi oranlarını tespit etmeyi amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmanın örneklem grubunu Ekim 2015-Ekim 2020 tarihleri arasında Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakóltesi Hastanesi Üroloji Polikliniğine sünnenet istemi ile başvuran 0-11 yaş aralığındaki hastalar oluşturmaktadır. Sünnenet öncesi değerlendirmede hemogram istemi yapılan çocuklar örnekleme dahil edilmiş, hemogram istemi yapılmamış çocuklar örneklem grubunun

dışında bırakılmıştır. Sünnenet işlemi öncesi rutin olarak bakılan hemogram testi sonuçları retrospektif olarak değerlendirmeye alınmıştır. Hastalara ait hemoglobın (HGB), hematokrit (HCT), ortalama eritrosit hacmi (MCV), ortalama eritrosit hemoglobın değeri (MCH), ortalama eritrosit hemoglobın konsantrasyonu (MCHC) ve eritrosit dağılım genişliği (RDW) değerlendirilmiştir. Hemoglobın değeri yaşı ve cinsiyete uygun referans değerinin alt sınırından düşük olanlar (2 standart deviasyon, -2 SD ve altı) anemi olarak tanımlanmıştır. MCV, HCT değerleri için alt sınır yaşı uygun referans değerinin alt sınırından düşük (2 standart deviasyon, -2 SD ve altı) olarak belirlenmiştir. RDW için referans değer %12 olarak kabul edilmiştir (**Tablo 1**) (11).

Çalışma gruplarının genel özellikleri hakkında bilgi vermek amacı ile tanımlayıcı analizler yapılmıştır. Sürekli değişkenlere ait veriler ortalama±standart sapma şeklinde; kategorik değişkenlere ilişkin veriler ise n (%) şeklinde verilmiştir. Nicel değişkenlerin gruplar arasındaki ortalamalarını karşılaştırırken İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik testi ve Tek Yönlü Varyans Analizinden yararlanılmıştır. Nitel değişkenler arasındaki ilişki olup olmadığını değerlendirmek için çapraz tablolardan ve ki-kare testlerinden yararlanılmıştır. p değerleri 0.05'den küçük hesaplandığında istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Hesaplamalarda hazır istatistik yazılımı kullanılmıştır (SPSS 22.0 Chicago, IL, USA).

Çalışma için Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakóltesi klinik araştırmalar etik kurulundan (21-KAEK-061) ve Üroloji Kliniği Anabilim Dalı başkanlığından izin alınmıştır.

## BULGULAR

Çalışmaya sünnenet için başvuran 436 erkek çocuk dahil edilmiştir. Yaş ortalamaları 5,42±3,16 olarak bulunmuştur. Yaş gruplarına göre ayrıldığında 0-1 yaş aralığında 64 (%14,7), 2-4 yaş aralığında 86 (%19,7), 5-7 yaş aralığında 191 (%43,8), 8-11 yaş aralığında 95(%21,8) çocuk olduğu görülmüştür (**Tablo 2**).

**Tablo 2. Yaş gruplarına göre dağılım**

Yaş Grupları	n(sayı)	%(yüzde)
0-1 Yaş	64	14,7
2-4 Yaş	86	19,7
5-7 Yaş	191	43,8
8-11 Yaş	95	21,8

**Tablo 1. Çalışmada kabul edilen HGB, HCT, MCV ortalama değerleri ve alt sınırları (11)**

Yaş	Hemoglobın (HGB) (gr/dl)		Hematokrit (HCT) (%)		Ortalama korpüsküler hacim (MCV) (fl)	
	Ortalama	-2SD	Ortalama	-2SD	Ortalama	-2SD
6 ay-2 yaş	12,5	11,0	37,0	33,0	77,0	70,0
2-4 yaş	12,5	11,0	38,0	34,0	79,0	73,0
5-7 yaş	13,0	11,5	39,0	35,0	81,0	75,0
8-11 yaş	13,5	12,0	40,0	36,0	83,0	76,0
12-17 yaş (Erkek)	14,0	12,5	43,0	37,0	84,0	77,0

Çalışmaya alınanların HGB değerleri ortalaması  $12,54\pm 1,15$  gr/dl olarak bulunmuştur. Yaş grupları ile RBC, HGB, HCT, MCV, RDW değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ( $p<0,01$ ). Nicel değişkenlerin yaş gruplarına göre dağılımı **Tablo 3** de gösterilmiştir.

Hastaların HGB değerleri yaşlarına göre değerlendirildiğinde düşük HGB değerine sahip 20 (%4,6) çocuk tespit edilmiştir. Anemi saptanan bu çocukların yaş ortalamaları  $4,23\pm 4,37$  olarak tespit edilmiştir. HGB değerleri çocukların yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde en sık 2-4 yaş aralığında anemi grlmştir. Anemi ile yaş grupları arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

MCV değeri yaşa göre düşük olarak bulunan 105 (%24,1) çocuk tespit edilmiştir. Bunların yaş gruplarına göre dağılımına bakıldığında en sık 5-7 yaş aralığında 44 (%10,1) çocuk grlmştir. MCV değerleri ile yaş grupları arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Anemili grupta 10 (%50) çocuğun MCV değerlerinin de düşük olduğu izlenmiştir.

HTC değeri yaşa göre düşük bulunan 94 (%21,5) çocuk bulunmuştur. Bu çocuklar yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde en sık 5-7 yaş aralığında 35 (%8,1) çocuk grlmştir. HTC değerleri ile yaş grupları arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır ( $p<0,01$ ). HGB değeri düşükken HTC değeri de düşük olan 18 (%90) çocuk bulunmuştur. Çalışmaya alınan çocukların RDW değeri ortalaması  $13,98\pm 1,39$  olarak bulunmuştur ve bunun yaşlara göre dağılımı **Tablo 3**'de gösterilmiştir. RDW değeri %12'den büyük olan 11 çocuk tespit edilmiştir ve bunların yaş gruplarına göre dağılımı **Tablo 4**'de gösterilmiştir. Bunlardan HGB ve MCV değerleri de yaşa göre düşük olan ve demir eksikliği

anemisi olarak değerlendirilebilecek 11 çocuk tespit edilmiştir. Pearson ki-kare testi kullanıldı.

## TARTIşMA

Anemi, ocukluk ağı hastalıkları arasında önemli bir yer kaplar. Aneminin sebep olduğu kalıcı beyin hasarına bağlı ortaya çıkan mental ve motor sekellerin anemi tedavisinden sonra dahi düzelmemesi erken tanı ve tedavinin önemini ortaya koymaktadır (12). Aneminin grlme sıklığı gelişmişlik düzeyi, cinsiyet, yaş ve coğrafi konuma göre değişmektedir (13,14).

Anemi semptomları hastalığın başlangıcında silik ya da non-spesifik olabilmektedir. Bu nedenle bu çalışma hiçbir şikayeti olmayan olguların verileriyle gerçekleştirilmiştir.

Literatürde benzer çalışmalar bulunmaktadır. 2012 yılında Sivas'ta 1-15 yaş grubunda benzer şekilde retrospektif olarak yapılan bir çalışmada anemi prevalansı %5,9 olarak bulunmuştur (15). Samsun ilinde 2017-2018 yıları arasında niversite hastanesine başvuran 0-15 yaş grubu çocuklarla yapılan bir çalışmada ise anemi prevalansı %8,2 olarak bulunmuştur (16). İstanbul'da 2011 yılında sünnet için başvuran 450 erkek ocuk ile retrospektif olarak yapılan çalışmada ise anemi prevalansı %6,4 olarak bulunmuştur (17). Bizim alışmamızda bu oran %4,6 olarak bulunmuştur. Bölge olarak yakın olduğumuz bu illerde birbirinden farklı sonuçlar çıkmasının en büyük nedeni anemi prevalansının sosyoekonomik düzeyle ilişkili olarak değişmesidir. Aynı zamanda yıllar içinde demir eksikliği anemisi ile ilgili farkındalığın artması ve lkemizde uygulanan demir profilaksisi uygulaması sonucunda anemi prevalansının düştüğü öngörülmektedir.

**Tablo 3. Yaş gruplarına göre nicel değişkenler dağılımı**

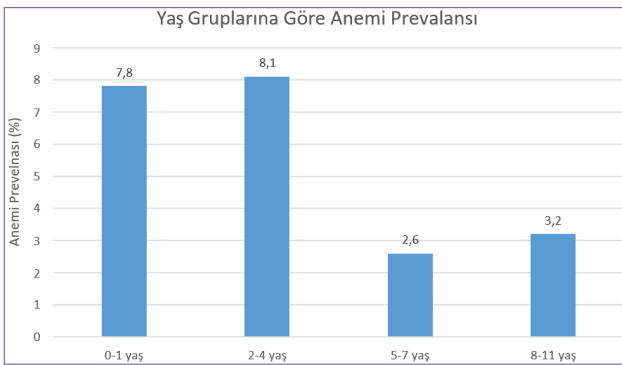
Değişkenler	Yaş Grupları				p
	0-1	2-4	5-7	8-11	
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	
RBC	4,53±0,49	4,73±0,4	4,81±0,35	4,94±0,4	<0,001
HGB(gr/dl)	11,67±1,47	12,03±1	12,69±0,88	13,27±0,95	<0,001
HCT(%)	34,35±4,21	35,23±2,79	36,96±2,47	38,59±2,57	<0,001
MCV(fl)	76,17±7,84	74,7±4,59	77,02±3,58	78,4±4,74	<0,001
RDW(%)	14,9±2,06	14,26±1,35	13,77±1,07	13,51±1,08	<0,001

Tek yönlü varyans analizi kullanıldı

**Tablo 4. Yaş gruplarına göre nitel değişkenler dağılımı**

Değişkenler		Yaş grupları				P
		0-1 n (%)	2-4 n (%)	5-7 n (%)	8-11 n (%)	
		HGB(gr/dl)	Düşük	5 (1,2)	7 (1,6)	
Normal	59 (13,5)	79 (18,1)	186 (42,6)	92 (21,1)		
HCT(%)	Düşük	28 (6,4)	24 (5,5)	35 (8,1)	7 (1,6)	<0,001
Normal	36 (8,3)	62 (14,2)	156 (35,8)	88 (20,1)		
MCV(fl)	Düşük	14 (3,2)	18 (4,1)	44 (10,1)	29 (6,7)	0,406
Normal	50 (11,5)	68 (15,6)	147 (33,7)	66 (15,1)		

Yapılan çalışmalarla aneminin en sık 5 yaş altı çocuklarda görüldüğü ve 5 yaş altı anemi oranının gelişmiş ölkelerde %12, gelişmekte olan ölkelerde ise %51 olduğu tespit edilmiştir (18). Ölkemizde yapılan bir çalışmada ise 2-5 yaş arası çocuklarda anemi sıklığı %7 olarak bulunmuştur (19). Ölkemizde yapılan benzer bir çalışmada en sık görülen yaş grupları 1-3 yaş (%8,1) ve 13-15 yaş (%8,9) olarak tespit edilmiştir (15). Bizim alışmamızda da benzer şekilde anemi sıklığı 0-4 yaş grubunda en yüksek bulunmuştur (**Grafik 1**). Bu yaş grubunda büyüme ve gelişmenin hızlı olması ve demirden yoksun beslenme anemi etiolojisinde ilk akla gelen sebeplerdir. İlk 6 ay içerisinde anne sütünden alınan demirin emilimi inek sütünü oranla yüksektir. Fakat ek gıda döneminde demirden eksik beslenme ve fazla inek sütü tüketimi bu yaş grubunda demir eksikliğine bağlı anemi görölme sıklığını arttırmaktadır (20). Bizim çalışmamız yalnızca erkek çocuklar üzerinde yapıldığı için 13-15 yaş arasında görülen anemi oranındaki artışın bizim çalışmamızda görölmediği düşünölmektedir. Çünkü bu yaş grubunda kız çocuklarında menarşın başlamasıyla kanamaya bağlı meydana gelen demir eksiliği nedeniyle anemi oranlarının arttığı düşünölmektedir.



**Grafik 1.** Yaş Gruplarına Göre Anemi Prevalansı

Anemi nedenlerine bakıldığında demir eksikliği anemisi tüm dünyada olduğu gibi ölkemizde de ilk sırada yer almaktadır. Samsun ilinde yapılan benzer bir çalışmada demir eksikliği anemisi oranı %28 olarak bulunmuştur (16). Ölkemizde poliklinik kayıtları incelenerek adölesanlar üzerinde yapılan benzer bir çalışmada demir eksikliği anemisi prevalansı %17-30 oranında bulunmuştur (14). şanlıurfa'da 6-16 yaş arası çocuklarda yapılan bir çalışmada anemi saptananların %58,9'unun demir eksikliğine bağlı olduğu tespit edilmiştir (21). Yapmış olduğumuz çalışmada anemisi olup MCV değeri düşük, RDW değeri %12'den yüksek olan hastalar demir eksikliği anemisi lehine değerlendirilmiştir. Bu şekilde DEA lehine değerlendirilen hasta prevalansı %2,5 olarak tespit edilmiştir.

Anemi ocukluk yaş grubunun sık görülen hastalıklarından biridir. Demir eksikliği anemisi de dahil olmak üzere tüm anemilerde ikincil klinik bulgular görölebileceği gibi hiç klinik bulgu olmadan laboratuvar testi sırasında da tanı alabilir. Tüm sistemler üzerine

etkisi olduğu bilinmekle birlikte en çok nörokognitif sistem etkileri üzerinde durulmaktadır (21). Prospektif yapılan bazı çalışmalar anemisi olan çocuklarda motor gerilik, bilişsel gerilik ve duygulanım bozuklukları görölebildiğini göstermektedir (22).

Ölkemizde son yıllarda demir eksikliği anemisine ilişkin farkındalığının artması demirden zengin beslenmeyi teşvik etmiştir. Bununla birlikte Sağlık Bakanlığının profilaktik demir preparatları kullanımı politikası ile erken yaşlarda görülen aneminin önlenmesi sağlanmıştır. Yapılan bir çalışma profilaktik demir kullanımının 6 aylık bebeklerde anemi oranını %30'dan %2'ye düşürdüğünü göstermektedir (23).

## SONUÇ

Tüm bu gelişmelerle birlikte anemi ölkemiz için çocukluk çağının en sık rastlanılan hastalıklarından biri olmaya devam etmektedir. Semptomların silik olması tanıyı zorlaştırmaktadır. Bu nedenle hekimlerin sürekli anemi tanısını akılda tutmasını gerekmektedir. Ailelere gerekli bilgilerin sık sık verilmesi beslenme önerilerinde bulunulması gerekmektedir. Sonuç olarak biz de şikayeti olmayan çocuklarda dahi anemi saptanabileceği ve bunun erken tanı için önemli olduğunu ortaya koymak ve buna dikkat çekmek istedik

## ETİK BEYANLAR

**Etik Kurul Onayı:** alışma için Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Faköltesi klinik araştırmalar etik kurulundan (21-KAEK- 061) ve Üroloji Kliniği Anabilim Dalı başkanlığından izin alınmıştır.

**Aydınlatılmış Onam:** alışma retrospektif olarak dizayn edildiği için hastalardan aydınlatılmış onam alınmamıştır.

**Hakem Değerlendirme Süreci:** Harici çift kör hakem değerlendirmesi.

**ıkar atışması Durumu:** Yazarlar bu çalışmada herhangi bir çıkara dayalı ilişki olmadığını beyan etmişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar bu çalışmada finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

**Yazar Katkıları:** Yazarların tümü; makalenin tasarımına, yürütölmesine, analizine katıldığını ve son sürümünü onayladıklarını beyan etmişlerdir.

## KAYNAKÇA

1. Dallmon Pr, Yip R. Oski Iron Deficiency and Related Nutritional Anemias. In; Notan DG, oski FA (eds) Hematology of Infancy an Childhood (5th ed) Philadelphia: WB Saunders 1998: 430-76
2. Dilek İ, Altun S, Tuncer İ, Uygan İ, Topal C, Aksoy H. Demir eksikliği anemisinde hemoglobin, hematokrit değerleri, eritrosit indeksleri ve etiyojik nedenlerin değerlendirilmesi. Van Tıp Fak Derg. 2000;7(2):51-6.



3. Freire WB. Strategies of the Pan American Health Organization/ World Health Organization for the Control of Iron Deficiency in Latin America. *Nutr Reviews* 1997;55:183-8.
4. Benoist BD, McLean E, Egll I, Cogswell M. Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005: WHO global database on anaemia. Geneva: WHO global database on anaemia; 2008.
5. Gür E, Yıldız I, Celkan T, Can G, Akkus S, Arvas A, Güzelöz S, Cifçili S. Prevalence of anemia and the risk factors among schoolchildren in Istanbul. *J Trop Pediatr*. 2005;51(6):346-50.
6. Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005. WHO Global Database on Anaemia. Geneva, World Health Organization, 2008. (available at [https://apps.who.int/nutrition/publications/micronutrients/anaemia\\_iron\\_deficiency/9789241596657/en/index.html](https://apps.who.int/nutrition/publications/micronutrients/anaemia_iron_deficiency/9789241596657/en/index.html)).
7. Iron deficiency anemia: assessment, prevention and control. A guide for programme managers. Geneva, World Health Organization, 2001 (WHO/NHD/01.3). (available at [https://apps.who.int/nutrition/publications/micronutrients/anaemia\\_iron\\_deficiency/WHO\\_NHD\\_01.3/en/index.html](https://apps.who.int/nutrition/publications/micronutrients/anaemia_iron_deficiency/WHO_NHD_01.3/en/index.html)).
8. Yılmaz E, Doğan Y, Güngör S, Aydın M, Aygün D. 2-11 yaş grup çocuklarda demir eksikliği anemisi sıklığı. *Klinik Bilimler ve Doktor*. 2002; 8:481-5.
9. Bahar A, Karademir F, Aral YZ, Göçmen İ, Gültepe M. Çocuklardaki demir eksikliğinin tespitinde serum demiri ve eritrosit çinko protoporfirin/hem oranının yeri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Derg* 2003;46: 24-9.
10. Celkan T, Apak H, Özkan A et al. Demir eksikliği anemisinde önlem ve tedavi. *Türk Pediatri Arşivi* 2000; 35 (4).
11. Eren EÇ, Hatipoğlu S. Çocuklarda yaş gruplarına ve cinslerine göre anemi ve demir eksikliği anemisi sıklığının incelenmesi. *Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Klinik Bölümü. Uzm. Tezi* 2008.
12. Kwiatkowski JL, West TB, Heidary N, Smith-Whitley K, Cohen AR. Severe iron deficiency anemia in young children. *J Pediatr* 1996; 129:382-9.
13. Kaya Z, Gürsel T, Bozkurt R, Kocak Ü, Aral Y. Çocuklarda anemi sıklığı ve enfeksiyon anemi ilişkisi. *Ege Tıp Derg* 2007;46(1):37-40.
14. Işık Balcı Y, Karabulut A, Gürses D, Ethem Çövüt İ. Prevalence and Risk Factors of Anemia among Adolescents in Denizli, Turkey. *Iran J Pediatr* 2012;22:77-81.
15. Karagün BŞ, Korkmaz Ö, Gürsu AH et al. Sivas ilinde hastaneye başvuran 1-15 yaş grubu çocuklar arasında anemi prevalansı. *Güncel Pediatri*. 2014;2:67-72
16. Karakurt N, Terzi Ö. Prevalence of Anemia Among Children in a Single University Hospital İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Derg 2019;9(2):155-9
17. Meral G, Uslu A, Akçay F, Erzurumlu E. İstanbul Kağıthane Devlet Hastanesi'nde 1-12 yaş grubu erkek çocuklarında anemi sıklığının değerlendirilmesi, Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni 2011;45(4):130-3.
18. De Maeyer E, Adiels-Tegman M. The prevalence of anemia in the world. *World Health Stat Q* 1985;38:302-16
19. Karaoğlu L, Omaç M, Özen G, Türkol E. Malatya il Merkezinde Yaşayan 2-5 Grubu çocuklar ve Annelerinde Anemi Prevalansı ve Diyetle ilişkisi. 12th World Public Health Congress 27 Nisan - 01 Mayıs 2009, İstanbul.
20. Özdemir N. Çocuklarda demir eksikliği anemisi. *Türk Pediatri Arşivi* 2015;50:11-9.
21. Koç A, Kösecik M, Vural H, Erel O, Ataş A, Tatlı MM. The frequency and etiology of anemia among children 6-16 years of age in the southeast region of Turkey. *Turk J Pediatr*. 2000;42(2):91-5.
22. Akman M, Cebeci D, Okur V, Angin H, Abali O, Akman AC. The effects of iron deficiency on infants' developmental test performance. *Acta Paediatr*. 2004;93(10):1391-6.
23. Vatandaş N, Atay G, Tarcan A, Kanra S, Özbek N. Hayatın ilk yılında demir profilaksisi ve anemi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2007;50:12-5





## Transfusion Practice and Costs in a Tertiary Pediatric Intensive Care Unit

### Referans Üçüncü Basamak Pediatrik Yoğun Bakım Ünitesinde Transfüzyon Uygulaması ve Maliyetleri

**Gülhan Atakul, Fahri Yüce Ayhan, Sevgi Topal, Mustafa Çolak, Ekin Soydan, Pınar Seven, Hasan Ağın**

Health Sciences University, Dr. Behçet Uz Children's Diseases and Surgery Training and Research Hospital, Pediatric Intensive Care Unit, İzmir, Turkey

#### ABSTRACT

**Aim:** In this study we aimed to evaluate transfusion related costs in a pediatric intensive care unit, taking into consideration previously defined transfusion indications, evidence-based transfusion evaluations and clinical transfusion practices.

**Material and Method:** Seventy six patients that received a blood transfusion in our tertiary referral centre's pediatric intensive care unit between January 2017 - January 2018 were included in the study. Transfusion related costs and total healthcare costs were retrospectively collected. Consumables (blood transfusion set, apheresis set etc.), immunohematological tests and blood transfusion procedure related costs were separately evaluated, an overall transfusion cost per patient was estimated and proportioned to the total health care cost per patient.

**Results:** The ratio of transfusion related costs within total healthcare costs was found to be 3.24%. The median total healthcare cost and transfusion related cost were 5478.76 Euros (IQR=11280.02) and 130.57 Euros (IQR=354.86), respectively. A significantly strong positive correlation was detected between the number of transfusions and total healthcare cost ( $r:0.674$ ,  $p<0.01$ ). Although the median costs of the patients administered split blood were lower, the difference was not statistically significant.

**Conclusion:** There are no studies evaluating blood transfusions and costs in pediatric intensive care units in Turkey. More detailed studies are needed to examine transfusion costs and the diversity of blood product transfusions in intensive care units.

**Keywords:** Pediatric intensive care unit, blood transfusion, transfusion cost, pediatrics

#### ÖZ

**Giriş:** Bu çalışmada, çocuk yoğun bakım ünitesinde transfüzyonla ilişkili maliyetleri, daha önce iyi tanımlanmış kan transfüzyon endikasyonlarını ve transfüzyon uygulamalarını; pediatrik transfüzyon kararı verme için kanıta dayalı değerlendirmeyi dikkate alarak tartışmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Bir yıllık dönemde (Ocak 2017-Aralık 2017) çocuk yoğun bakım ünitesinde kaldığı süre boyunca kan bileşenleri ile transfüzyon yapılan 76 hasta çalışmaya dahil edildi. Çocuk yoğun bakım ünitesinde tedavi gören çocuklara yönelik sağlık hizmetleri için transfüzyonla ilişkili maliyetler ve toplam maliyet hastane bilgi sistemi kullanılarak toplandı. Sarf malzemelerine (kan transfüzyonu ve aferez setleri gibi), immünohematolojik testler ve kan transfüzyonu prosedürlerine bağlı olarak transfüzyonla ilişkili maliyetler ayrı ayrı ele alındı ve her hasta için transfüzyon maliyeti tahmin edildi ve sonuç olarak sağlık hizmetlerinin toplam maliyetine oranlandı.

**Bulgular:** Transfüzyona bağlı maliyetin toplam sağlık hizmeti maliyetine oranı %3,24 olarak bulundu. Hastane maliyeti ve transfüzyonla ilişkili maliyet için medyanlar sırasıyla 5478.76 euro (IQR=11280.02) ve 130.57 euro (IQR=354.86) idi. Transfüzyon sayıları ile çocuk yoğun bakım ünitesinin hastaneye yatış maliyeti arasında anlamlı ve güçlü bir pozitif korelasyon tespit edildi ( $r: 0,674$ ,  $p<0,01$ ). Çalışmamızda bölünmüş kan uygulanan hastaların ortanca değerleri daha düşük olmasına rağmen anlamlı bir fark bulunmadı.

**Sonuçlar:** Türkiye'de çocuk yoğun bakım ünitelerinde kan transfüzyonlarını ve maliyetlerini değerlendiren çalışma bulunmamaktadır. Yoğun bakımlarda transfüzyon maliyetlerini ve kan ürünü transfüzyonlarının çeşitliliğini inceleyen daha ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Çocuk yoğun bakım ünitesi, kan transfüzyonu, transfüzyon maliyet, pediatri

**Corresponding Author:** Gülhan Atakul

**Address:** Health Sciences University, Dr. Behçet Uz Children's Diseases and Surgery Training and Research Hospital, Pediatric Intensive Care Unit, Konak/İzmir, Turkey

**E-mail:** gulhanatakul@gmail.com

**Başvuru Tarihi/Received:** 12.07.2021

**Kabul Tarihi/Accepted:** 11.09.2021





## INTRODUCTION

Blood transfusion - a special type of tissue transplantation, is one of the most common clinical treatment applications. The World Health Organization (WHO) Global Database on Blood Safety (GDBS) reports that 92 million units of blood were donated in 2011 (1). Transfusion rates for blood components in hospitalized children remains uncertain (2). Although mostly used for life-saving interventions, unnecessary use of blood transfusion may be life-threatening. Pediatric transfusion guidelines are limited and differ in applications. However, it is widely utilized by pediatricians owing to its effect on both oxygen transport capacity of erythrocytes and its hemodynamic benefits (3). Pediatric transfusion guidelines differ from adults mainly due to the differing growth and development stages of children. The formation of pediatric transfusion guidelines is difficult due to limited data on transfusion indications and their outcomes. Therefore, transfusion decisions generally rely on the clinical findings (4). Although not widely accepted as standard practice in children, patient blood management (PBM) is an evidence-based practice that aims to improve patient outcomes by maintaining hemoglobin concentration, optimizing hemostasis, and minimizing blood loss (5). Complications caused by unnecessary transfusions and the treatment of these complications leads to direct and indirect financial burden (6). In addition to the avoidance of transfusion-related adverse events, PBM also supports cost-effectiveness by reducing transfusion-related costs (7-9).

In this study we aimed to evaluate transfusion related costs in a pediatric intensive care unit (PICU), taking into consideration defined transfusion indications, evidence-based transfusion evaluations and clinical transfusion practices (10).

## MATERIAL AND METHOD

This retrospective cost analysis study was conducted at a tertiary pediatric centre's PICU. Data of children aged 1 month to 18 years admitted to PICU between January 2017 and January 2018 were included in the study. The study was approved by the local ethics board (Date: 2019, Decision No: 358). All procedures were carried out in accordance with the ethical rules and the principles of the Declaration of Helsinki. Due to national regulations, regional blood centres run by the Turkish Red Cross provide all blood products except for granulocyte concentrations collected by apheresis at the hospital's apheresis centre.

Splitting of transfusions into smaller amounts using a sterile connector (Terumo BCT, Japan) and gamma irradiation, when required, was conducted at the hospital's transfusion centre. All transfusions were given to critically ill children in a level 3 PICU.

Transfusion related and total cost data were obtained from the hospital information system (HIS) database. Data collected and analysed included patients' age, gender, length of hospitalization, patient comorbidities, indication for PICU admittance, type of blood component transfused and blood type.

Consumables (blood transfusion set, apheresis set etc.), immunohematological tests and blood transfusion procedure related costs were separately evaluated, an overall transfusion cost per patient was estimated and proportioned to the total health care cost per patient.

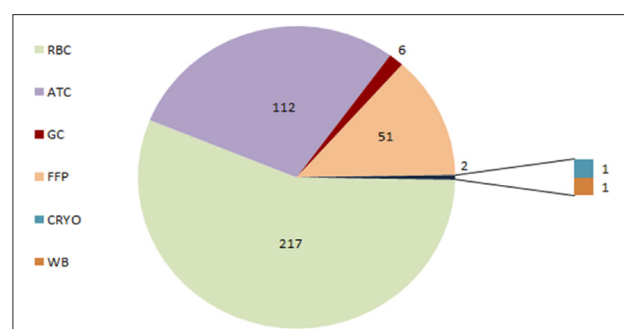
## Statistical Analysis

SPSS Statistics (IBM Corp. Released 2013. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY, USA) software was used for statistical analysis. Nonparametric tests (Mann-Whitney U test, Kruskal-Wallis test, Chi-square analysis, Spearman correlation analysis) were used because the data were not normally distributed (Shapiro-Wilk Test).

## RESULTS

During the study period, blood transfusions were performed in 76 of 210 (36.2%) patients interned in the PICU. Demographic data, diagnosis at hospitalization and indication for PICU admission of 76 patients included in the study are given in **Table 1**. A total of 388 blood components were transfused. Of these, 217 were red blood cell (RBC) concentrates, 112 were apheresis platelet concentrates (APC), 6 were granulocyte concentrates (GC), 51 were fresh frozen plasmas (FFP), 1 was cryoprecipitate (Cryo) and 1 was whole blood (WB). Blood component splitting was performed in 150 of RBCs (69%), 60 of APCs (53%) whereas 32 of FFPs supplied from the regional blood center were pediatric bags (**Figure 1**).

The most common indication for RBC transfusion was high risk of developing symptomatic anemia with a hemoglobin <7 g/dL without any other medical treatment likely to correct the anemia, followed by symptomatic anemia. The most common indication for thrombocyte transfusion was active bleeding or <50 x10<sup>9</sup>/l before a surgical procedure, followed by Plt <20 x10<sup>9</sup>/l.



**Figure 1.** Blood components transfused in PICU patients

RBC: Red Blood Cell, ATC: Apheresis Platelet Concentrates, GC: Granulocyte Concentrates, FFP: Fresh Frozen Plasmas, CRYO: Cryoprecipitate, WB: Whole Blood



Tablo 1. Diagnosis, blood groups, demographic characteristics of patients	
<b>Demographics</b>	<b>n=76</b>
<b>Gender</b>	<b>n (%)</b>
Male/Female	36 (47.4)/40 (52.6)
<b>Age</b>	<b>Median; (IQR)</b>
Months	12; (26)
<b>Hospitalization time</b>	<b>Median; (IQR)</b>
Day	16 (30)
<b>Primary Diagnoses</b>	<b>n (%)</b>
Chronic lung disease	7 (9.2)
Cardiovascular disease	11 (14.5)
Hematological-Oncological	11 (14.5)
Metabolic Disease	13 (17.1)
Healthy Child (without chronic disease)	7 (9.2)
Norological disease	27 (35.5)
<b>PICU admission diagnoses</b>	<b>n (%)</b>
Respiratory failure	29 (38.2)
Cardiac failure	13 (17.1)
Septic Shock	17 (22.4)
Metabolic Crisis	5 (6.6)
Post-operative surgery	1 (1.3)
Norological disease	11 (14.5)
<b>Length of stay</b>	<b>n</b>
Day	12/9
<b>Blood groups</b>	<b>n (%)</b>
A Rh+	25 (32.9)
B Rh+	13 (17.1)
O Rh+	23 (30.3)
AB Rh+	3 (3.9)
A Rh-	3 (3.9)
B Rh-	2 (2.6)
O Rh-	6 (7.9)
AB Rh-	1 (1.3)

Average hemoglobin and hematocrit levels in patients receiving RBS transfusion were 6.90±0.80 ve 21.31±2.79 respectively. Average thrombocyte count of patients receiving thrombocyte transfusion was 19406±8601. Average fibrinogen level in patients receiving FFP transfusion was 160±61 and average neutrophil count in patients receiving granulocyte transfusion was <500 cells/l.

Transfusion related costs were calculated taking into account blood transfusion sets, apheresis sets, blood type grouping, cross typing, coombs test and transfusion related procedures (Table 2). The ratio of transfusion cost to total health care cost was found to be 3.24% (Figure 2).

Patients were grouped according to the ratio of transfusion related cost to total health care cost: group 1 (0-5%), group 2 (5-10%), group 3 (10-15%) and group 4 (>15%). The number of patients per group was 63.2% (n=48), 13.2% (n=19), 11.8% (n=9) and 11.8% (n=9) respectively.

Median total cost and transfusion related cost was calculated to be 5478.76 Euros (IQR: 11280.02) and 130.57 Euros (IQR: 354.86).

When compared to patients with metabolic or neurological disease, those with hematological-oncological pathologies had a statistically significantly higher ratio of transfusion related cost to total health care cost ratio (p=0.012 ). Therefore grouping was conducted as: 1) Patients with hematolojical-oncological pathologies 2) others. Relationship between cost rates, gender of patients and use of pediatric packs is summarized in Table 3.

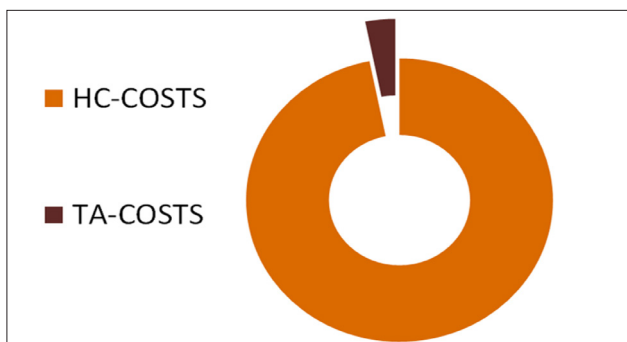


Figure 2. Healthcare costs and transfusion-associated costs proportions  
 HC: Healthcare, TA: Transfusion-associated

Tablo 2. Transfusion-associated costs analysis	
Costs Data	Costs (=Euro)
Transfusion sets	431.64
Transfusion services	571.19
Crossmatch	617.31
Blood products	16,512.88
Apheresis sets	7,973.47
Total transfusion costs	26,106.51
Total healthcare costs	804,802.38

Tablo 3. Analysis between cost and gender, pediatric blood product and diagnosis				
Groups	Transfusion costs		Total costs	
	Median (IQR)	p	Median (IQR)	p
Gender		0.643		0.423
Male	994.87 (2019.17)		36351.53 (77042.52)	
Female	722.03 (2955.52)		31246.23 (39099.1)	
Pediatric packages		0.414		0.362
Used	740.99 (2030.28)		29125.35 (70753.64)	
Unused	3572.23 (5521.71)		48612.34 (210412.52)	
Diagnoses		<0.01*		0.914
Hematological-Oncological	5790.87 (6224.21)		36637.98 (67014.79)	
Other diagnoses	678.15 (1700.14)		33036.93 (70587.48)	

IQR: Interquartile Range



A statistically significant and strong positive correlation was observed between the number of transfusions in PICU and hospitalization costs ( $r:0.674$ ,  $p<0.01$ ). A statistically significant weak positive correlation was found between transfusion cost and hospitalization cost ( $r:0.247$ ,  $p=0.032$ ), and also between age and transfusion related cost ( $r:0.227$ ,  $p=0.048$ ).

While there was a significant and strong positive correlation between length of stay (LOS) and total cost of PICU ( $p<0.01$ ,  $r:0.695$ ), there was no correlation between transfusion related cost and LOS ( $p>0.05$ ).

## DISCUSSION

The transfusion of blood and blood products is widely practiced yet rarely discussed as a clinical topic. Whatever the indication, expected clinical improvement, possible alternatives to transfusion and a benefit-risk analysis of transfusion must be performed before a transfusion is performed. Transfusion criteria can vary between clinics. Clinicians in the study centre follow current literature and take into consideration hemodynamic variables and blood parameters of critically ill patients during the blood transfusion decision making process. In a report by the Pediatric Intensive Care Transfusion and Anemia Expertise Initiative (TAXI), a hemoglobin level of  $<5$  g/dl is highlighted as a threshold value due to an increase in mortality below this level, however, there remains uncertainty of the risk-benefit for transfusion when hemoglobin (Hb) is between 5-7 g/dl. In addition, although Hb concentration should be accepted as a measure of the body's oxygen status in critically ill patients, it is important to note that it should not be used alone as an indication for RBC transfusion (11,12).

The most frequently used threshold value accepted for the indication of transfusion, the transfusion rates in critically ill pediatric patients and the amount of incentive clinicians take to decrease complication rates are causes for concern. A multicentered study conducted on adult intensive care units reported that transfusion rates decreased without leading to an effect on general mortality (13). Another study concluded that a lower minimum threshold value could be tolerated when making a decision on RBC transfusion (14). Furthermore, it has been reported that the use of a restrictive transfusion protocol may be a better strategy for prolonging survival (15). The average Hb of patients at transfusion in our study was 6.9 g/dl. We believe the variations in our results are due to the diagnosis of our critically ill patients and their hemodynamic as well as respiratory parameters. As reported in literature, severe anemia ( $Hb<5$  g/dl or  $Htc<15\%$ ) is an absolute indication for transfusion due to a significant increase in mortality in these patients (11,12,16). Hemodynamic status is important in critically

ill pediatric patients and therefore the threshold value for transfusion may change. Threshold values may be higher in patients with cardiac pathologies and those with sepsis where an increase in tissue oxygenation is required (17).

A multicentered study of thrombocyte transfusion conducted in 2018 reported that thrombocyte transfusions were mostly indicated for prophylaxis and administered when Plt count was  $< 20 \times 10^9/l$  (18). In our study, prophylactic thrombocyte transfusion was administered when Plt count was  $< 20 \times 10^9/l$  after considering the clinical status of the patient, requirement for surgery, the presence of major or minor bleeding and requirement for extracorporeal treatment.

An evidence-based RBC transfusion guideline regarding transfusion threshold in hematology-oncology patients was published in 2019 by TAXI. The guideline stated that more data regarding RBC transfusion indications, risks, benefits and transfusion alternatives are required in hematology-oncology patients that require frequent transfusions (19). Our study revealed higher transfusion costs in patients with an underlying chronic disease. Apart from hematological pathologies, the presence of chronic pulmonary disease was found to be associated with higher costs. Lengthy recovery times and frequent hospitalization lead to prolonged hospitalization in these patients. Prolonged hospitalization may increase transfusion requirements especially when sepsis is present. As expected, our study revealed the highest cost in patients with hematological diseases.

In-hospital transfusion reactions were calculated to have cost 933,356 Euros in Holland in 2018, with non-serious reactions making up two-thirds of all transfusion reactions and only a third of reactions leading to an increase in hospitalization length (20). Although the length of hospitalization and care as well as cost including medication may vary, it is estimated that RBC transfusions cost 100,000,000 USD in Turkey per year (21). Some studies have reported that these additional costs may affect the general cost of blood transfusions (22,23). As all blood products did not require irradiation, we excluded intravenous access, management of adverse reactions, nursing care and irradiation costs were excluded in our study. Transfusion related side effects and the cost of their management was not included in our study, involving all patients receiving a transfusion for a period of 1 year. During this time-frame, one patient received intravenous antihistamines due to erythema during erythrocyte transfusion. Hospitalization length was not affected therefore the additional cost was disregarded.

It is important to emphasize that, unlike adults, calculating transfusion requirements in smaller amounts, such as in milliliters versus units may also lead to a decrease in



transfusion related costs. Although the median cost of patients treated with split blood were lower in our study, the difference was not significant. However, the number of non-pediatric blood products in our pediatric centre was low. Statistical analysis could only be performed when the number of non-pediatric blood products are higher.

Patient blood management (PBM) is thought to be beneficial in transfusion practices. This approach entails the prevention of complications, decrease in costs and more importantly the more effective use of the patients blood reserve. A single-centred study from Germany examined the impact of this approach on clinical outcomes and costs. The study reported that PBM combined RBC transfusion with many alternatives leading to improved clinical outcomes and that PBM costs vary between institutes and are determined by the extent to which PBM is utilized (24). It is possible to define blood products and transfusions, ensure their safe application, manage blood transfusion side effects and decrease costs through hospital hemovigilance teams. A study performed in 2016 reported that while not a primary aim of hemovigilance teams, the management and documentation of blood products by these teams lead to advantages regarding costs (25).

## CONCLUSION

Blood transfusions, frequently used in PICUs lead to an increase in health care costs. Clinicians and hospitals must be aware of the financial burden they put on their respective health care system. Many clinicians may choose to perform a blood transfusion in critically ill children independent of current guidelines and without performing a risk-benefit analysis due to the ease of access to blood products. Further studies are required to create strong guidelines for clinicians to follow and to accurately define transfusion thresholds as well as risk and benefits of these thresholds. Such guidelines may also aid in decreasing transfusion related and overall health care costs.

### Study Limitations:

Some parameters that may effect accurate cost calculation such as intravenous lines, management of adverse reactions, nursing services, irradiation etc were not included in cost calculation. Our study is also limited by a small number of patients and its retrospective design.

## ETHICAL DECLARATIONS

**Ethics Committee Approval:** The study was approved by Health Sciences University, Dr. Behçet Uz Children's Diseases and Surgery Training and Research Hospital Ethic Committee (Date: 2019, Decision No: 358).

**Informed Consent:** Because the study was designed retrospectively, no written informed consent form was obtained from patients.

**Referee Evaluation Process:** Externally peer-reviewed.

**Conflict of Interest Statement:** The authors have no conflicts of interest to declare.

**Financial Disclosure:** The authors declared that this study has received no financial support.

**Author Contributions:** All of the authors declare that they have all participated in the design, execution, and analysis of the paper, and that they have approved the final version.

**Acknowledgements:** The authors would like to thank Mrs. Hafize S., from our institutes transfusion centre, for her support in collecting patient data.

## REFERENCES

1. World Health Organization, Global database on blood safety 2011, [http://www.who.int/bloodsafety/global\\_database/GDBS\\_Summary\\_Report\\_2011.pdf](http://www.who.int/bloodsafety/global_database/GDBS_Summary_Report_2011.pdf); 2011 [accessed June 2011]
2. Teruya J. Red blood cell transfusion in infants and children: Selection of blood products, <https://www.uptodate.com/contents/red-blood-cell-transfusion-in-infants-and-children-selection-of-blood-products;2020> [accessed August 2020]
3. Cholette JM, Noronha SA, Seghatchian J et al. Indications for red cell transfusions in pediatric patients. *Transfus Apher Sci.* 2018;57(3):342-6.
4. Gibson BE, Todd A, Roberts I et al. British Committee for Standards in Haematology Transfusion Task Force: Writing group. Transfusion guidelines for neonates and older children. *Br J Haematol.* 2004;124(4):433-53.
5. Goobie SM, Gallagher T, Gross I. Society for the advancement of blood management administrative and clinical standards for patient blood management programs. 4th edition (pediatric version) *Pediatric Anesthesia.* 2019;29:231-6.
6. Trentino KM, Farmer SL, Swain SG et al. Increased hospital costs associated with red blood cell transfusion. *Transfusion.* 2015;55(5):1082-9.
7. Leahy MF, Hofmann A, Towler S et al. Improved outcomes and reduced costs associated with a health-system-wide patient blood management program: a retrospective observational study in four major adult tertiary-care hospitals. *Transfusion.* 2017;57(6):1347-58.
8. Goel R, Cushing MM, Tobian AA. Pediatric Patient Blood Management Programs: Not Just Transfusing Little Adults. *Transfus Med Rev.* 2016;30(4):235-41.
9. Hofmann A, Ozawa S, Farrugia A et al. Economic considerations on transfusion medicine and patient blood management. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2013;27(1):59-68.
10. Lacroix J, Hébert PC, Hutchison JS, et al. TRIPICU Investigators; Canadian Critical Care Trials Group; Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators Network. Transfusion strategies for patients in pediatric intensive care units. *N Engl J Med.* 2007;19;356(16):1609-19.
11. Doctor A, Cholette JM, Remy KE et al. Pediatric Critical Care Transfusion and Anemia Expertise Initiative (TAXI); Pediatric Critical Care Blood Research Network (BloodNet), and the Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators (PALISI) Network. Recommendations on RBC Transfusion in General Critically Ill Children Based on Hemoglobin and/or Physiologic Thresholds From the Pediatric Critical Care Transfusion and Anemia Expertise Initiative. *Pediatr Crit Care Med.* 2018;19(9S Suppl 1):98-113.
12. Valentine SL, Bembea MM, Muszynski JA, et al. Consensus Recommendations for RBC Transfusion Practice in Critically Ill Children From the Pediatric Critical Care Transfusion and Anemia Expertise Initiative. *Pediatr Crit Care Med.* 2018;19(9):884-98.



13. Hébert PC, Wells G, Blajchman MA et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med.* 1999;11;340(6):409-17.
14. Carson JL, Stanworth SJ, Roubinian N et al. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;12;10(10):CD002042.
15. M. E. Açık, H. Ş. Türk, C. T. Işıl et al. Frequency and threshold of the erythrocyte suspension transfusion in the intensive care unit. *Med Bull Sisli Etfal Hosp.* 2014; 48(4): 291-5
16. Lackritz EM, Hightower AW, Zucker JR et al. Longitudinal evaluation of severely anemic children in Kenya: the effect of transfusion on mortality and hematologic recovery. *AIDS.* 1997;11(12):1487-94.
17. Williams GD, Bratton SL, Ramamoorthy C. Factors associated with blood loss and blood product transfusions: a multivariate analysis in children after open-heart surgery. *Anesth Analg.* 1999;89(1):57-64.
18. Nellis ME, Karam O, Mauer E, et al. Platelet Transfusion Practices in Critically Ill Children. *Crit Care Med.* 2018;46(8):1309-17.
19. Steiner ME, Zantek ND, Stanworth SJ, et al. Recommendations on RBC Transfusion Support in Children With Hematologic and Oncologic Diagnoses From the Pediatric Critical Care Transfusion and Anemia Expertise Initiative. *Pediatr Crit Care Med.* 2018;19(9S Suppl 1):149-56.
20. Janssen MP, van Tilborgh AJW, de Vooght KM et al. Direct costs of transfusion reactions - an expert judgement approach. *Vox Sang.* 2018;113(2):143-51.
21. Oge T, Kilic CH, Kilic GS. Economic impact of blood transfusions: balancing cost and benefits. *Eurasian J Med.* 2014;46(1):47-9.
22. Crémieux PY, Barrett B, Anderson K et al. Cost of outpatient blood transfusion in cancer patients. *J Clin Oncol* 2000;18(14): 2755-61.
23. Agrawal S, Davidson N, Walker M et al. Assessing the total costs of blood delivery to hospital oncology and haematology patients. *CurrMedResOpin* 2006;22(10): 1903-9.
24. Kleinerüschkamp AG, Zacharowski K, Ettwein C et al. Costanalysis of patient blood management. *Anaesthesist.* 2016;65(6):438-48.
25. Decadt I, Costermans E, Van de Poel M et al. A haemovigilance team provides both significant financial and quality benefits in a University Hospital. *Transfus Apher Sci.* 2017;56(2):199-205.



## Acute Rheumatic Fever Cases Presented with Enthesitis: A Different View on Acute Rheumatic Fever

Entezit ile Prezente Olan Akut Romatizmal Ateş Olguları:  
Akut Romatizmal Ateşe Farklı Bir Bakış

Vildan Güngörer<sup>1</sup>, Ahmet Sert<sup>2</sup>, Şükrü Arslan<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Selçuk University School of Medicine Department of Pediatrics, Division of Pediatric Rheumatology

<sup>2</sup>Selçuk University School of Medicine Department of Pediatrics, Division of Pediatric Cardiology, Konya, Turkey

### ABSTRACT

**Aim:** Acute rheumatic fever (ARF) is a non-suppurative inflammatory disease that develops after group A Beta hemolytic streptococcal pharyngitis, primarily involving the heart, joint, central nervous system, skin and subcutaneous tissue. Today, Jones criteria; that were modified in 2015, are used for diagnosis. Our aim in this study is to examine the patients diagnosed with acute rheumatic fever in our clinic and presented with enthesitis.

**Material and Method:** The type of study is case report. Five patients who were admitted to the Pediatric Rheumatology Clinic of Selçuk University Faculty of Medicine were diagnosed with acute rheumatic fever and presented with enthesitis, between 2017- 2019 were examined retrospectively. Their demographic, clinical laboratory and echocardiographic data were examined. The presence of enthesitis in all patients was established with one or more of the options of clinical examination, ultrasonography, magnetic resonance imaging, and/or orthopedics opinion.

**Results:** While the clinic of the patients improved with the treatment for enthesitis, acute phase reactants did not fall and additional clinical findings appeared. Our observations suggested that acute rheumatic fever could apply to us not only with arthritis and arthralgia, but also with the enthesitis clinic. Therefore, we think that if the laboratory data are compatible among the differential diagnoses in patients presenting with enthesitis, acute rheumatic fever should also be considered, and careful physical examination and echocardiography should be performed for this purpose.

**Conclusion:** In relation to the pathogenesis of the rheumatological diseases, new clinical situations are emerging day by day, and in this way, the diseases are better understood and classified. In conclusion, we think that ARF can be encountered not only with arthritis and arthralgia but also with enthesitis clinics, and echocardiographic imaging should not be ignored in patients with enthesitis clinic who have high acute phase reactants and who do not meet the enthesitis-related juvenile idiopathic arthritis criteria.

**Keywords:** Acute rheumatic fever, arthralgia, arthritis, carditis, enthesitis

### ÖZ

**Amaç:** Akut romatizmal ateş (ARA) A grubu Beta hemolitik streptokok (GAS) farenjitinden sonra gelişen, süpüratif olmayan, başlıca kalp, eklem, santral sinir sistemi, deri ve deri altı dokusunu tutan enflamatuvar bir hastalıktır. Tanı için günümüzde 2015 yılında modifiye edilen Jones kriterleri kullanılmaktadır. Bu çalışmadaki amacımız kliniğimizde izlediğimiz ARA tanısı almış ve entezit ile prezente olan hastaları değerlendirmektir.

**Gereç ve Yöntem:** Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Romatoloji kliniğine 2017- 2019 yılları arasında entezit kliniği ile başvurup akut romatizmal ateş tanısı konulmuş olan 5 hasta retrospektif olarak incelendi. Tüm hastalarda ARA tanısı öncesi entezit tanısı konularak tedavisi verildi. Hastaların demografik, klinik, laboratuvar ve ekokardiyografik verileri incelendi. Entezit varlığı fizik muayene, ultrasonografi, manyetik rezonans görüntüleme ve/veya Ortopedi hekiminin kararı seçeneklerinin biri veya birden fazlası seçenekleri ile konuldu.

**Bulgular:** Entezite yönelik tedavi ile hastaların kliniği düzelirken akut faz reaktanlarının düşmedi ve ek klinik bulgular ortaya çıktı. Sonuç olarak gözlemimiz akut romatizmal ateşin sadece artrit ve artralji değil entezit kliniği ile de tarafımıza başvurabileceğidir.

**Sonuç:** Romatolojik hastalıklarda hastalıkların patogeneziyle ilgili olarak her geçen gün yeni klinik durumlar ortaya çıkmakta ve bu şekilde hastalıkların daha iyi anlaşılıp sınıflanması sağlanmaktadır. Sonuç olarak gözlemimiz ARA' nın sadece artrit ve artralji değil entezit kliniği ile de karşımıza çıkabileceğini, entezit kliniği olup akut faz reaktanları yüksek olan ve entezit ilişkili juvenil idiyopatik artrit kriterlerini karşılamayan hastalarda ekokardiyografik görüntülemenin göz ardı edilmemesi gerektiğini düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Akut romatizmal ateş, artrit, entezit, kardit

**Corresponding Author:** Vildan Güngörer

**Address:** Selçuk University School of Medicine Department of Pediatrics, Division of Pediatric Rheumatology, Konya, Turkey

**E-mail:** vildan\_61183@hotmail.com

**Başvuru Tarihi/Received:** 29.07.2021

**Kabul Tarihi/Accepted:** 12.08.2021





## INTRODUCTION

Acute rheumatic fever (ARF) is a non-suppurative inflammatory connective tissue disease that develops after group (interm) A Beta hemolytic streptococcal (GAS) pharyngitis, primarily involving the heart, joint, central nervous system, skin and subcutaneous tissue. ARF is the most important cause of acquired heart diseases in children and young adults, particularly, in developing countries. The main factor that affects the morbidity and mortality of the disease is the involvement of the heart (1).

In the world, every year, 470,000 new cases of rheumatic carditis of all ages are detected and, about 340,000 of these occur in children aged 5-14. For this reason, ARF remains clinically important although the incidence of ARF in developed countries decreases. (2, 3, 4, 5, 6).

The most commonly seen age of the disease is between 5 and 15 years (7, 8, 9). ARF diagnosis is made based on clinical and laboratory findings. Although the clinic of acute rheumatic fever dates back to very old times, the first criteria for diagnosis were defined by Jones and these criteria have been modified several times over time. Today, Jones criteria, that were modified in 2015, are used for diagnosis (10). A new update has not been made on this after 2015. No new clinical observations have been reported over time.

Entheses are sites of attachment of tendons, ligaments, fasciae, and articular capsules to bones. Enthesitis is characterised by pain and stiffness at tendon insertions, such as the achilles tendon, the plantar fascia or the common extensor tendon insertion at the epicondyle of the elbow. Clinical assessment of enthesitis has been based traditionally by recognition of tenderness elicited by the palpation of the enthesial site. In recent years, enthesitis can be evaluated more objectively with ultrasonography and magnetic resonance imaging. Enthesitis is common in some forms of arthritis, including psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis. In addition, rheumatoid arthritis and inflammatory bowel disease have also been associated with enthesitis (11). As the pathophysiology that causes enthesitis is understood, as clinical experience increases and the importance given to the enthesitis clinic increases, we think that we will see that it accompanies many other diseases.

Our purpose in this study is to examine the demographic, clinical and laboratory data of 5 patients diagnosed with ARF and presented with enthesitis whom we followed in our clinic and to show that ARF can also be presented with enthesitis in the light of these patients and, to shed light on the different clinical presentation we observed in the ARF diagnostic criteria, which will be updated again in the coming years.

## MATERIAL AND METHOD

In this study, 5 patients younger than 18 years old who were admitted to the Pediatric Rheumatology Outpatient Clinic of Selçuk University Faculty of Medicine were diagnosed with ARF between 2017- 2019 and were examined retrospectively.

The patients were diagnosed according to the modified Jones 2015 criteria. According to these criteria, arthritis, carditis, erythema marginatum, subcutaneous nodule and chorea were major criteria, while fever, arthralgia, increase in C-reactive protein and sedimentation, and prolongation of PR interval in electrocardiography were minor criteria. Since our country is in the middle or high risk group, whereas polyarthralgia and monoarthritis are among the major criteria, fever above 38 degrees and sedimentation > 30 mm/hour are considered as minor criteria (10).

The presence of enthesitis in all patients was established with one or more of the options of clinical, examination, ultrasonography, magnetic resonance imaging, and/or orthopedics opinion. All patients underwent echocardiography in terms of cardiac involvement in the Department of Pediatric Cardiology. Informed consent was obtained from the patients that their data would be used. Patients' data were accessed from the patient files and via the computer information system.

### Ethics Committee Approval

The study was conducted in accordance with the Helsinki Declaration principles. The study was approved by the Clinical Research Ethics Committee of Selçuk University (Date: 30.12.2020, Protocol no: 2020/581).

### Statistical Analysis

All data were analyzed using the SPSS 21.0 software. While evaluating the study data, mean, standard deviation, median, frequency, ratio, minimum, and maximum were used for descriptive statistics.

## RESULTS

### Case 1

A 10-year-old female patient applied with the complaint of a pain covering whole leg for 4-5 months, pain in the wrists and not being able to step on her heels which developed in the last 1 week. There was no history of infection or trauma prior to the complaints. Physical examination revealed sensitivity, redness and slight temperature increase at the heel and enthesitis points at underfoot but there was no swelling. In laboratory investigations, C-reactive protein (CRP):23 mg/L, Anti-streptolysin-O (ASO): 544 IU/ml and erythrocyte sedimentation rate (ESR):56 mm/h, Hemoglobin (Hb):11.3 g/dl, white blood cells (Wbc): 5700 K/uL, neutrophils: 3020 K/uL, platelets (Plt): 468000 K/





uL. Patient, who was considered to have plantar fasciitis, was consulted to the Orthopedics and Traumatology Department in this regard. Patient, who was considered to have plantar fasciitis by the Department of Orthopedics and Traumatology, was started with cold application, resting and nonsteroidal anti-inflammatory (NSAI) therapy. When the complaints of the patient did not improve, other investigations were carried out on etiology. There was no family history of rheumatological disease. Brucella and viral serology were normal. Echocardiography (ECHO) revealed minimal central mitral insufficiency (MI) with central jet and minimal aortic insufficiency (AI) with a length of 7 mm. During this period, the patient who received NSAI treatment started to step on her feet. The pain she described in the wrists and the entire leg was alleviated. In control echocardiography, 1 week later, 2.2 mm minimal AI and minimal MI were detected, with an increase in central jet thickness compared to the previous one. It was diagnosed with ARF carditis with polyarthralgia, endocarditis, increased acute phase reactant and ASO. Prednisolone treatment at a dose of 2 mg/kg/day and depociline prophylaxis were started. The patient's complaints and laboratory investigations were completely recovered. Under penicillin prophylaxis, the patient had no complaints and normal physical examination findings at the control 6 months later.

### Case 2

A 8-year-old male patient had a history of antibiotic use due to fever and cough. He has described pain in the ankle and foot metatarsal joints for the last 3 days. Patient had a fever of 38.4°C. There was an increase in sensitivity and temperature in the areas that match to the sole of the tarsometatarsal joints but there was no swelling or redness. He had difficulty in standing on his feet. There was also sensitivity in the costochondral junction regions. The patient was thought to have costochondritis and plantar fasciitis and was given NSAID, but he was referred to us because of high AFR. The results of laboratory analysis of blood samples were as follows: Wbc: 11600 K/uL, neutrophile:7150 K/uL, Hb:12,7 g/dL, Plt: 474000 K/uL, ASO:873 IU/ml CRP:29.2 mg/L ESR: 47 mm/h, Brucella serology negative. With NSAID therapy the patient's complaints quickly relieved but acute phase reactants did not decrease. Therefore, we evaluated the patient in terms of other etiologies. There was no family history of rheumatological disease. The HLA B27 gene was negative. There was no inflammatory back pain and sacroiliac tenderness. Electrocardiogram and ECHO were performed to the patient for differential diagnosis. PR interval was 0,16 sec and 2.6 mm central jet thickness, 1st Degree AI and trace MI were detected in ECHO. The patient was diagnosed with ARF with fever, ECHO findings, and increased acute phase reactants. Prednisolone therapy (2 mg/kg/day) was started with depreciline prophylaxis. After treatment the patient was completely recovered.

### Case 3

A 9-year-old girl had a history of antibiotic use which she did not know the name, because of tonsillitis 15 days before admission. The patient admitted with the complaint of pain when stepped on her left soles. Skin lesions were observed the patient on chest front face and back which had hyperemic edges pale middle region. The lesions were fading when pressed on them. Cardiac auscultation murmur was present in 2/6 degrees. There were sensitivity, slight redness and an increase in temperature in the area that match to the left metatarsal joints when pressed from the sole of the foot. In the superficial ultrasonography (USG) of the foot, thickening of the plantar fascia, inflammation and mild bone marrow edema were observed especially in the area where the plantar fascia adhered to the metatarsal and calcaneus. In his laboratory investigations Wbc:9800 K/uL, neutrophiles:5790 K/uL, Hb:10,6 g/dL, Plt:336000 K/uL, ASO:726 IU/ml CRP:75 mg/L ESR:32 mm/h, Brucella serology was negative. PR was determined as prolonged by 0.18 sec in electrocardiography when evaluated by age. ARF carditis was considered in the patient where there is central jet 6 mm minimal MI and 1st degree tricuspid regurgitation (TR) in ECHO. The rashes were evaluated as erythema marginatum after taking the opinion of the dermatology. The patient was diagnosed with ARF with the findings of erythema marginatum, carditis and increased acute phase reactants. Prednisolone treatment and depociline prophylaxis were started. There was no apparent TR, MI in control ECHO six months later.

### Case 4

A 15-year-old male patient with a history of febrile upper respiratory infection 1 month ago had a complaint of sensitivity at first right then left foot heel when stepping on with mild swelling. Also there was pain in the knee and ankles joint for the last 2 weeks. The patient's outer center magnetic resonance imaging (MRI) was compatible with plantar fasciitis. With the diagnosis of plantar fasciitis, the patient was recommended cold administration and NSAI treatment by the Orthopedics and Traumatology Department. The patient, who was temporarily relieved after cold application and medication, applied to us after the continuation of her complaints. There was a 2nd degree cardiac murmur by auscultation in the physical examination of the patient who had normal vital signs. The left calcaneus and achilles tendon was sensitive with palpation and there was slight swelling compared to right. As a result of investigations; Wbc: 12900 K / uL, neutrophils: 9200 K / uL, Hb: 13.5 g / dL Platelets: 366000 K / uL, CRP: 48 mg / L, ESR: 33 mm / s, ASO: 303 IU / ml, Brucella serology negative, HLAB27 negative, PR interval 0.18 sec, at ECHO: 1st Degree MI detected. The patient who had polyarthralgia and carditis was diagnosed with ARF and prednisolone treatment was given.



### Case 5

11-year-old girl applied to us with complaints of localized swelling, temperature increase and pain on the left knee for the last 3 days. It was learned from the history that the patient had a throat infection 20 days ago and was treated with amoxicillin clavulanic acid. She had a wandering arthralgia in the elbows, knees and ankles for 2 weeks. Localized swelling, tenderness and temperature increase on the tuberositas tibia and 1st degree murmur were detected in the physical examination of the patient, whose vital signs were stable. In her examinations, Wbc:10600 K/uL, neutrophile:7000 K/uL, Hb:12.5 g/dL Platelets:326000 K/uL, ASO:1270 IU/mL, CRP:37.4 mg/L ESR:77 mm/h, Brucella serology and HLA B27 were negative. Minimal AI and MI were observed in the ECHO of the patient whose PR interval was 0.16 sec.on electrocardiography and control ECHO was recommended. The orthopedics and traumatology department was consulted with x-rays taken on the knee and ankle, and the patient was thought to have entesitis in the adhesion areas of the patella and achilles tendon. Cold application and resting were recommended to the patient. The PR interval extended to 0.24 s in the follow-up of the patient, whose entesitis findings improved with these treatments. In Control ECHO, 1st degree trace MI and AI were detected. Deltacortril and depociline prophylaxis was started in the patient who was evaluated as ARF carditis.

Demographic and clinical features of the patients are summarized in **Table 1** and laboratory findings are summarized in **Table 2**.

### DISCUSSION

Acute rheumatic fever is an autoimmune disease with multisystemic involvement observed after tonsillopharyngitis caused by infection of streptococcus pyogenes. It still makes up a large part of acquired heart diseases in underdeveloped and developing countries (12).

Although the frequency of ARF has been decreasing in the last 20 years as living conditions have improved gradually and more planned and since there are controlled practices, treatments and prophylaxis on health related issues in developed countries, ARF remains to be important with the cardiac sequels it left in underdeveloped and developing countries (13). The regions where rheumatic fever is seen most frequently are African countries, Brazil, Central-South Asian regions that are in the south of Sahara desert. Frequency of ARF in school-age children is  $\leq 2$  /100,000, and communities that are with a prevalence of rheumatic heart disease  $\leq 1$  / 1000 at all ages are defined as are low risk; others are defined as moderate and high risk (14). While frequency of ARF increased regionally during epidemic periods, incidence of ARF decreased in the developed countries starting with 2000s. The incidence in Canada, the USA and Western Europe varies between 0.1-2/100,000 (15). In the latest studies carried out in the Central Anatolia region in Turkey ARF-incidence between the ages of 10-14 has been found to be 7.4/100,000 (16). Our country, that has similar results from other regions, falls into the middle and high-risk communities in terms of ARF frequency according to these data.

**Table 1: Demographic and Clinical Evaluation of Patients**

Patient's no	Gender (M/F)	Age (year)	Arthritis	Arthralgia	Entesitis	Cardiac Involvement	Eritema marginatum	Fever	Subcutaneous nodule	Duration at hospitalization	Previous enfectious
1	F	10.7	-	+	+	+	-	-	-	2 week	None
2	M	8.6	-	+	+	+	-	+	-	2 week	1 week ago
3	F	9	-	+	+	+	+	-	-	2 week	15 days ago
4	M	15	-	+	+	+	-	-	-	2 week	30 days ago
5	F	11.9	-	+	+	+	-	-	-	2 week	20 days ago

F: Female, M: Male

**Table 2: Laboratory and Imaging Results of Patients**

Patient	PR (sc)	CRP (mg/L)	Sedimentation (mm/hour)	ASO (IU/ml)	Wbc (K/ul)	Neutrophil (K/ul)	Echocardiography	Brucella serology
1	0.12	23	56	544	5700	3020	Minimal MI, minimal AI	negative
2	0.16	29.2	47	873	11600	7150	1 <sup>st</sup> degree AI, trace MI	negative
3	0.18	75	32	726	9800	5790	1 <sup>st</sup> degree MI, 1 <sup>st</sup> degree TR	negative
4	0.18	48	33	303	12900	9200	1 <sup>st</sup> degree MI	negative
5	0.24	37	77	1270	10600	7000	1 <sup>st</sup> degree MI, minimal AI	negative

MI; mitral insufficiency, AI; aortic insufficiency, TR; tricuspid regurgitation, CRP: C-reactive protein, ASO: Anti, Streptolizin-O, Wbc: White blood cell



Although the ARF clinic has been known since 1500s, the relationship of the heart with ARF has been defined as from tonsillitis to carditis in the 18th century, and in 1884 Laseque used the expression that ARF licks the joints and bites the heart (17). Criteria has been created by Jones in 1944 and were last updated in 2015 (10). In the 2015 update, societies were divided into two as low-risk and medium-high-risk, accordingly, polyarthralgia and monoarthritis were included in the major criteria in medium and high-risk societies, whereas erythrocyte sedimentation rate above 30 and fever above 38 degrees were also changed to be minor criteria. According to the latest Jones update, Turkey is among the medium and high-risk populations in terms of ARF frequency (14). After the 2015 Jones criteria updated considering the ARF frequency and clinical observations, no new announcement or updates related to ARF clinics were made. 5 of the ARF patients diagnosed between 2018- 2020 by our clinic have initially applied to us with the enthesitis findings and, since this enthesitis is confirmed using USG or MRI by consultation with Orthopedics and Traumatology Department this clinical situation made us think that ARF can also be presented with enthesitis. Although there are no cases in the literature review on this subject, we think that ARF cases presented with new enthesitis after this article will be identified and perhaps this finding will gain value in the future.

Acute rheumatic fever involves heart, joints, brain, subcutaneous connective tissue and blood vessels, but permanent sequela depends on cardiac involvement only. It is mostly seen in temperate regions, regardless of gender and race, in spring and winter seasons (4). The cause of the disease is GAS, but the mechanisms by which streptococci cause the disease have not yet been elucidated. GAS are also called "streptococcus pyogenes" and make up the majority of bacterial infections in childhood (18). The most emphasized assumption in pathogenesis is the cross-reaction theory. Since some streptococcal antigens are similar to tissue antigens, clinical findings are thought to occur with the stimulation of the cellular and humoral immune system (19, 20). However, the cross-response theory could not clearly explain why we are able to prevent ARF when treatment is given in the first 9 days.

Clinical findings in ARF begin to appear after 2-5 weeks of latent period after GAS infection and tonsillitis. The main clinical findings are wandering polyarthritis, carditis, chorea, erythema marginatum and subcutaneous nodules (4,18, 21, 22). Erythema marginatum is a skin lesion that is pale in the middle with edges having hyperemic painless macular feature and, is often difficult to catch because they occur for a very short time. The incidence is around 5% and it is more common in patients with carditis (18, 23). The subcutaneous nodule is also observed around 5%, and it is a hard, painless, mobile, approximately 0.5-1 cm diameter nodules that can be found in the extensor faces of the extremities, above the spinous protrusions of the

vertebrae and in the occiput (18, 21). Korea, also known as Sydenham chorea, is a late finding of acute rheumatic fever and it is characterized by leaping movements in a way of involuntary dances. Particularly, deterioration in fine motor movements and inappropriate mood impairment are at the forefront (18).

Carditis occurs in 45-50% of patients and it is the main factor that determines the course of the disease and sequel formation. It can involve all layers of the heart. Endocardial involvement is the most common, involvement of other heart layers occurs after endocardial involvement (23). Most frequently involved valve is the mitral valve. Echocardiographically, valve insufficiency can be detected in a significant amount of patients who applied with arthritis and chorea and who do not have carditis and murmur in their clinic. This condition is called "silent carditis" and it was found that 12-21% of children with ARF developed silent carditis (24).

Arthritis is the most common finding in ARF, and it is seen in 75-80% of patients. Typically, more than one, wandering and large joint involvement is seen. Unusual cases such as small joint involvement and sacroiliac joint involvement have also been reported in recent years (25).

Minor findings of ARF are fever, arthralgia, increased acute phase reactants and prolonged PR interval in electrocardiography. If there is arthritis, arthralgia and PR prolongation are not considered as minor criteria (23). In addition, coronary artery involvement, pericarditis leading to tamponade, advanced atrioventricular (AV) blocks, in association with acute appendicitis, acute glomerulonephritis in association with ARF, Henoch Schönlein Purpura (HSP) in association with ARF have been reported (26, 27, 28, 29, 30, 31, 32). In our cases, unlike the cases previously reported in the literature, patients applied to the enthesitis clinic, but patients were diagnosed with ARF after physical examination and laboratory examinations.

## CONCLUSION

As a result, when the literature was reviewed, ARF is a multi-systemic inflammatory disease and over time, the diagnostic criteria have undergone many modifications based on clinical and laboratory observations. In relation to the pathogenesis of the rheumatological diseases, new clinical situations are emerging day by day, and we see both that the diseases are better understood and classified and more accurate treatment options are developed. Our purpose in this study is to share the different clinical presentation we observed in the ARF and to shed light on the different clinical presentations. We believe that the ARF diagnosis in patients presenting with enthesitis should also be held in the corner of our minds and careful differential diagnosis should be made in consideration with other clinical and laboratory findings.



## ETHICAL DECLARATIONS

**Ethics Committee Approval:** The study was approved by the Clinical Research Ethics Committee of Selçuk University (Date: 30.12.2020, Protocol no: 2020/581).

**Informed Consent:** Because the study was designed retrospectively, no written informed consent form was obtained from patients.

**Referee Evaluation Process:** Externally peer-reviewed.

**Conflict of Interest Statement:** The authors have no conflicts of interest to declare.

**Financial Disclosure:** The authors declared that this study has received no financial support.

**Author Contributions:** All of the authors declare that they have all participated in the design, execution, and analysis of the paper, and that they have approved the final version.

**Acknowledgement:** The authors thank Enago – <https://www.enago.com.tr/ceviri/> for their assistance in manuscript translation and editing.

## REFERENCES

- Tani LY. Rheumatic fever and rheumatic heart disease. In: Allen HD, Driscoll MD, Shaddy RE, Feltes TF, (eds). *Moss and Adams' Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents*. 8th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2013:1303-30.
- Barash Y, Matiyahu A. Acute rheumatic fever. *Isr J Fam Pract* 2005;15:7-13.
- Carapetis JR, Currie BJ, Mathews JD. Cumulative incidence of rheumatic fever in an endemic region: a guide to the susceptibility of the population? *Epidemiol Infect* 2000;124:239-44.
- Carapetis JR, McDonald M, Wilson NJ. Acute rheumatic fever. *Lancet* 2005;366:155-68.
- Guidelines for the diagnosis of rheumatic fever. Jones Criteria, update. Special Writing Group of the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young of the American Heart Association. *JAMA* 1992;268:2069-73.
- World Health Organization. Strategy for controlling rheumatic fever/rheumatic heart disease, with emphasis on primary prevention: memorandum from a joint WHO/ISFC meeting. *Bull World Health Organ* 1995;73:583-7.
- Carapetis JR, Brown A, Maguire G, Walsh W, Noonan S, Thompson D. The Australian guideline for prevention, diagnosis and management of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. 2nd ed. Sydney: Heart Foundation and Cardiac Society of Australia and New Zealand, 2012.
- Tani LY, Veasy G, Minich L, Shaddy RE. Rheumatic fever in children younger than 5 years: is the presentation different? *Pediatrics* 2003;112:1065-8.
- Wang C, Liu C, Li Y, Liu M. Adult onset acute rheumatic fever. Possible resurgence in southern Taiwan. *J Clin Rheumatol* 2005;11:146-9.
- Gewitz MH, Baltimore RS, Tani LY, et al. Revision of the Jones criteria for the diagnosis of the rheumatic fever in the era of Doppler echocardiography: A scientific statement of the American Heart Association. *Circulation* 2015;131:1806-18.
- Husic R, Lackner A, Kump PK, Högenauer C, Graninger W, Dejaco C. High Prevalence of Ultrasound Verified Entesitis in Patients With Inflammatory Bowel Disease With or Without Spondylarthritis. *Frontiers in Medicine*. 2021;8.
- Tibazarwa K, Volmink J, Mayosi B. Incidence of acute rheumatic fever in the world: a systematic review of population-based studies. *Heart* 2008;94:1534-40.
- Köksal AO, Gültekin Soylu A, Özdemir O. Akut Romatizmal Ateş. *Turkish J Pediatr Dis* 2016;4:283-96.
- Orün UA, Ceylan O, Bilici M, et al. Acute rheumatic fever in the Central Anatolia Region of Turkey: a 30-year experience in a single center. *Eur J Pediatr* 2012;171:361-8.
- Madden S, Kelly L. Update on acute rheumatic fever; it still exists in remote communities. *Can Fam Physician* 2009;55:475-8.
- Narin N, Mutlu F, Argun M, et al. Incidence and clinical features of acute rheumatic fever in Kayseri, Central Anatolia 1998-2011. *Cardiol Young* 2015;25:745-51.
- Dajani AS, Ayooub E, Bierman FZ, et al. Special Writing Group of the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young of the American Heart Association. Guidelines for the diagnosis of rheumatic fever. Jones criteria, 1992 update. *JAMA* 1992;268:2069-73.
- Galal ME, Medhat ME, Khalid AS, Howaida GE. Rheumatic fever and rheumatic heart disease. In: *The Science and practice of Pediatric Cardiology*. Garson A, Bricker JT, Fisher DJ, Neish SR (eds). 2nd ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1998:1691-24.
- Fae KC, Oshiro SE, Toubert A, Charron D, Kalil J, Guilherme L. How an autoimmune reaction triggered by molecular mimicry between streptococcal M protein and cardiac tissue proteins leads to heart lesions in rheumatic heart disease. *J Autoimmun* 2005;24:101-9.
- Akalin, Figen. "Novelties in acute rheumatic fever." *Turkish Archives of Pediatrics* 2007;42:3:85-93.
- Writing group of the committee on rheumatic fever, endocarditis, and Kawasaki Disease of the council on cardiovascular disease in the young of the American Heart Association. Guidelines for the diagnosis of acute rheumatic fever. Jones criteria 1992 update. *JAMA* 1992;268:2069-73.
- Ferreri P. Proceedings of the Jones criteria workshop. *Circulation* 2002;106:2521-3.
- Narula J, Chandrasekhar Y, Rahimtoola S. Diagnosis of active rheumatic carditis. The echoes of change. *Circulation* 1999;100:1576-81.
- Tubridy-Clark M, Carapetis JR. Subclinical carditis in rheumatic fever: a systematic review. *Int J Cardiol* 2007;119:54-8.
- Olgunturk R, Canter B, Tunaoğlu FS, Kula S. Review of 609 patients with rheumatic fever in terms of revised and updated Jones criteria. *Int J Cardiol* 2006;112:91-8.
- Turley AJ, McCarron B, de Belder MA. Acute rheumatic fever mimicking acute coronary syndrome. *Emerg Med J* 2006;23:e45.
- Gunal N, Baysal K, Hacımeroğlu P, Belet N, Kolbakır F. Rheumatic fever and coronary vasculitis in children. *Acta Paediatr* 2006;95:118-20.
- Unal N, Kosecik M, Saylam GS, Kır M, Paytoncu S, Kumtepe S. Cardiac tamponade in acute rheumatic fever. *Int J Cardiol* 2005;103:217-8.
- Mohindra R, Pannu HS, Mohan B, et al. Syncope in a middle aged male due to acute rheumatic fever. *Indian Heart J* 2004;56:668-9.
- Kula S, Olgunturk R, Ozdemir O. Two unusual presentations of acute rheumatic fever. *Cardiol Young* 2005;15:514-6.
- Kula S, Saygılı A, Tunaoğlu FS, Olgunturk R. Acute poststreptococcal glomerulonephritis and rheumatic fever in the same patient: a case report and review of the literature. *Anadolu Kardiyol Derg* 2003;3:272-4.
- Ei-Menyar A, Ai-Hroob A, Numan MT, Gendi SM, Fawzy IM. Unilateral pulmonary edema: unusual presentation of acute rheumatic fever. *Pediatr Cardiol* 2005;26:700-2.



## Ultrasonographic Measurement of the Thyroid Isthmus Thickness in Healthy Turkish Infants, Children, and Adolescents

Sağlıklı Türk İnfant, Çocukluk ve Adolesan Yaş Grubunda Tiroid İstmus Kalınlığının Ultrasonografik Ölçümü

Edis Çolak<sup>1</sup>, Behzat Özkan<sup>2</sup>, Burak Polat<sup>1</sup>, Sinan Genç<sup>3</sup>

<sup>1</sup>University of Health Sciences Dr. Behçet Uz Child Disease and Pediatric Surgery Training and Research Hospital, Department of Radiology, Izmir, Turkey

<sup>2</sup>University of Health Sciences Dr. Behçet Uz Child Disease and Pediatric Surgery Training and Research Hospital, Department of Pediatric Endocrinology and Metabolism, Izmir, Turkey

<sup>3</sup>University of Health Sciences Dr. Behçet Uz Child Disease and Pediatric Surgery Training and Research Hospital, Department of Pediatric Radiology, Izmir, Turkey

### ABSTRACT

**Aim:** The importance of establishing reference ranges for thyroid volume is a worldwide trend, however, to date, limited data are available regarding thyroid isthmus thickness (TIT) in healthy children. The present study aimed to report the reference values for TIT in children aged between 0 and 18 years from Turkey.

**Material and Method:** The TIT was measured by ultrasonography in 447 subjects between December 2018 and September 2020. The 3rd, 10th, 25th, 50th, 75th, and 95th percentiles of the TIT according to age and gender were determined and compared with published data. The TIT values were compared with children's age, gender, and Z-score data for weight, height, and body mass index (BMI).

**Results:** The median [interquartile range (IQR) 25 - 75] values for TIT were 1.5 (1.3-2.0) mm. The TI was thicker in females than in males and this gender difference was statistically significant (1.6 mm vs. 1.5 mm,  $p=0.023$ , respectively). The TIT was highly significantly associated with age, and Z-scores for weight, height, and BMI ( $r=0.461$ ,  $r=0.457$ ,  $r=0.448$ , and  $r=0.434$ , respectively;  $p<0.0001$  for all). Z-score for weight was the strongest predictor of the TIT in the multivariate regression model.

**Conclusion:** This study is the first to report the normative data for TIT in healthy Turkish infants, children, and adolescents. The present results will provide valuable scientific input for developing reference standards for TIT on a national and international level.

**Keywords:** Thyroid isthmus, thyroid isthmus thickness, ultrasound

### ÖZ

**Amaç:** Tiroid bez hacmi için referans aralıklarının oluşturulması dünya çapında bir trend olmasına rağmen bugüne kadar sağlıklı çocuklarda tiroid istmus kalınlığı (TİK) ile ilgili sınırlı veri mevcuttur. Bu çalışmanın amacı 0-18 yaş arası Türk çocuklarda TİK'nın referans değerlerini belirlemektir.

**Gereç ve Yöntem:** Aralık 2018 - Eylül 2020 tarihleri arasında 447 kişide TİK ultrasonografi ile ölçüldü. TİK için 3., 10., 25., 50., 75. ve 95. persentil değerleri yaş ve cinsiyete göre hesaplandı ve yayınlanan verilerle karşılaştırıldı. TİK değerleri, çocukların yaş, cinsiyet ve ağırlık, boy, vücut kitle indeksi (VKİ) Z-skorum ile karşılaştırıldı.

**Bulgular:** TİK medyan [çeyrekler arası aralık (IQR) 25 - 75] değerleri 1,5 (1,3-2,0) mm idi. Tiroid istmus kadınlarda erkeklere göre daha kalındı ve bu cinsiyet farkı istatistiksel açıdan anlamlıydı (sırasıyla 1,6 mm, 1,5 mm ve  $p=0,023$ ). TİK ve yaş, ağırlık, boy, VKİ Z-skor değerleri arasında belirgin fark gözlemlendi (sırasıyla  $r=0,461$ ,  $r=0,457$ ,  $r=0,448$  ve  $r=0,434$ ;  $p<0,0001$ ). Ağırlık Z-skoru, çok değişkenli regresyon modelinde, TİK'nın en güçlü belirleyicisiydi.

**Sonuç:** Bu çalışma, sağlıklı Türk infant, çocukluk ve adolesan yaş grubunda TİK'nın normatif verileri bildiren ilk çalışmadır. Mevcut sonuçlar, ulusal ve uluslararası düzeyde TİK referans standartlarının geliştirilmesi için önemli bilimsel katkı sağlayacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Tiroid istmus, tiroid istmus kalınlığı, ultrason

**Corresponding Author:** Edis Çolak

**Address:** Department of Radiology, University of Health Sciences Dr. Behçet Uz Child Disease and Pediatric Surgery Training and Research Hospital, Izmir, Turkey

**E-mail:** edisezgilcolak@gmail.com

**Başvuru Tarihi/Received:** 14.09.2021

**Kabul Tarihi/Accepted:** 22.12.2021





## INTRODUCTION

The thyroid isthmus (TI) is a bridge of tissue that connects the two thyroid lobes and is predisposed to the same congenital and acquired disorders as the rest of the thyroid gland (1-3). In iodine-deficient regions, goiter is the most common cause of thyroid gland and TI enlargement in children. The thyroid isthmus thickness (TIT) may also increase in children with Hashimoto thyroiditis, Graves' disease, and acute infectious thyroiditis. The absence of the TI may be due to TI agenesis, post-radioactive iodine ablation of the thyroid gland, or total thyroidectomy. Moreover, thyroid nodules located in the TI are at higher risk of malignant transformation than those found in the thyroid lobes (3). The TIT is not included in the ultrasonographic (US) measurement of the thyroid volume. Therefore, the TIT should be measured and noted as a part of each thyroid US examination as recommended by Kosiak et al. (4).

The importance of providing reference data for thyroid volume is a worldwide trend, however, it is striking that limited data are available for TIT. To the best of our knowledge, no previous study has reported the normal values for the TIT among Turkish children from different age groups. The objective of the present study was to establish the reference data for TIT in healthy children aged between 0 and 18 years from Turkey.

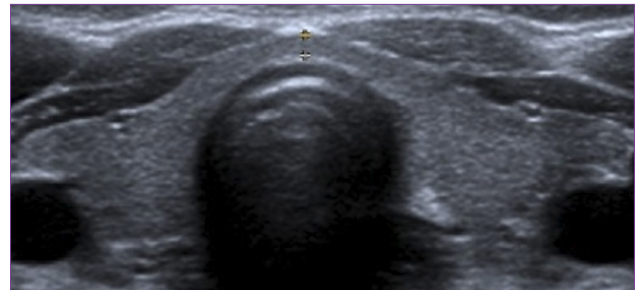
## MATERIAL AND METHOD

The study protocol was performed in compliance with the Declaration of Helsinki and approved by the Ethics Committee of our University Hospital (protocol number: 2020-458). All procedures were carried out in accordance with the ethical rules and the principles of the Declaration of Helsinki.

We reviewed the radiology reports of the 498 subjects who underwent thyroid US examinations between December 2018 and September 2020. The exclusion criteria were age >18 years old; heterogeneous echogenicity of the thyroid gland [n=32]; nodule located in the TI [n=7]; thyroidectomy [n=5]; a pyramidal lobe originated from the midline of the TI [n=1] (5, 6); and abnormal thyroid function (T3, T4, and TSH) [n=6]. A total of 447 patients with normal thyroid function (T3, T4, and TSH) tests were finally included for analysis.

Thyroid US measurements were obtained by one radiologist certified by the European Board of Radiology with 5 years of experience. A diagnostic US system (Aplio 500; Toshiba Medical Systems Corporation, Otawara, Japan) with a 5–12 MHz linear transducer was used. Participants were studied in the supine position. On a transverse image, the maximum anteroposterior diameter of the TI was measured at its thickest part at the midline (**Figure 1**). Data on demographic characteristics including age,

gender, weight, and height were collected from the medical records. The Z-scores for weight, height, and BMI were derived from the reference data for Turkish children (7).



**Figure 1.** The maximum thickness of the thyroid isthmus is shown on a transverse ultrasound image of the thyroid gland in a 7-year-old male patient.

Numeric variables were reported as median (interquartile range [IQR]), as the data proved to be skewed distributed when analyzed by the Skewness-Kurtosis test and Kolmogorov-Smirnov test. The results were carried out using the Chi-square test and the Kruskal-Wallis test. Significant correlations were calculated by Spearman's rank correlation test. After the logarithmic transformation of not normally distributed variables, stepwise multivariable regression analysis was performed to assess the independent predictors of the TIT. The SPSS software version 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) was used for statistical analyses. P values of less than 0.05 and less than 0.001 were regarded as significant and highly significant.

## RESULTS

The total study group included 273 (61.6%) girls and 174 (38.9%) boys. The mean±SD age of the subjects was 10.88±4.79 (range 0-18) years. Children were stratified into seven groups according to their age. The age groups were selected according to the criteria suggested by the Medical Subject Headings (infants, toddlers, preschoolers, primary school-aged children, secondary school-aged children, and adolescents). The median [interquartile range (IQR) 25 - 75] Z scores for weight, height, and BMI were -0.25 (-0.94 - 0.91) kg, 0.39 (-0.74 - 0.78) m, and -0.12 (-0.92 - 0.87) kg/m<sup>2</sup>, respectively.

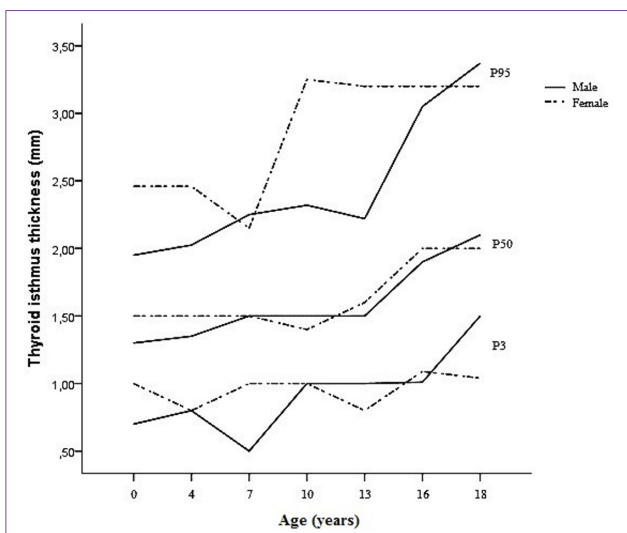
The median (IQR) values for TIT were 1.5 (1.3-2.0) mm. The TI was thicker in females (median: 1.6; IQR: 1.4-2.1) compared to males (median: 1.5; IQR: 1.3-2.0) and this gender difference was statistically significant (p=0.023). The age of the children was positively associated with the TIT (r=0.461, p<0.001). Data for TIT stratified by age and gender are demonstrated in **Table 1**. The 3rd, 50th, and 95th percentiles of the TIT according to age and gender are depicted in **Figure 2**.



**Table 1.** Thyroid Isthmus Thickness According to Age and Gender

Age	Gender (n)	Thyroid Isthmus Thickness (mm)						p values
		P3	P10	P25	P50	P75	P95	
0-12 months	M (11)	0.70	0.70	1.00	1.30	1.70	2.46	0.356
	F (6)	1.00	1.00	1.00	1.50	1.63	1.95	
	T (17)	0.70	0.70	1.00	1.50	1.60	2.21	
1-4 years	M (18)	0.80	0.80	1.00	1.35	1.60	2.03	0.516
	F (21)	0.80	1.02	1.20	1.50	1.70	2.46	
	T (39)	0.80	1.00	1.10	1.50	1.60	2.20	
5-7 years	M (29)	0.50	0.90	1.05	1.50	1.60	2.25	0.350
	F (33)	1.00	1.00	1.10	1.50	1.50	2.15	
	T (62)	0.68	1.00	1.08	1.50	1.50	2.17	
8-10 years	M (30)	1.00	1.00	1.20	1.50	1.63	2.32	0.066
	F (44)	1.00	1.00	1.10	1.40	2.00	3.25	
	T (74)	1.00	1.00	1.10	1.50	2.00	2.55	
11-13 years	M (38)	1.00	1.00	1.40	1.50	1.85	2.22	0.408
	F (52)	0.80	1.06	1.50	1.60	2.10	3.20	
	T (90)	0.95	1.00	1.40	1.50	2.00	3.00	
14-16 years	M (34)	1.01	1.30	1.50	1.90	2.00	3.05	0.513
	F (80)	1.09	1.32	1.50	2.00	2.50	3.20	
	T (114)	1.09	1.30	1.50	2.00	2.35	3.13	
17-18 years	M (14)	1.50	1.55	2.00	2.10	3.00	4.00	0.631
	F (37)	1.04	1.50	1.60	2.00	2.50	3.20	
	T (51)	1.17	1.50	1.60	2.00	2.50	5.00	
0-18 years	M (174)	0.80	1.00	1.30	1.50	2.00	2.50	0.023
	F (273)	1.00	1.00	1.40	1.60	2.10	3.03	
	T (447)	1.00	1.00	1.30	1.50	2.00	3.00	

P-values were determined by the Chi-square test; P < 0.05 considered statistically significant; M, male; F, female; T, total; n, number of subjects; P, percentile.



**Figure 2.** The graph presents the 3rd, 50th, and 95th percentiles of the age-dependent distribution of the thyroid isthmus thickness measured by ultrasonography among boys and girls.

The TIT was highly significantly associated with Z-scores for weight, height, and BMI ( $r=0.457$ ,  $r=0.448$ , and  $r=0.434$ , respectively;  $p<0.0001$  for all). Z-score for weight was the only strongest predictor of the TIT in the multivariate regression model [F (1, 445) =99.007,  $p<0.0001$ ,  $R^2 =0.182$ ].

## DISCUSSION

The ultrasonographic measurement of the TIT may provide important diagnostic clues in pediatric patients with thyroid disorders (1,4). Thyroid parenchymal diseases such as goiter, acute infectious thyroiditis, and autoimmune thyroiditis may manifest with diffuse TI enlargement (1,3,8). A focal TI enlargement may be caused by thyroid nodules located in the TI. A reduction of the TIT and thyroid volume is observed in the end stage of Hashimoto's thyroiditis and radiation-induced thyroiditis (3). An absence of the TI in its anatomical location is detected in TI agenesis, thyroid gland ectopia, and after thyroid gland surgery (3). The TIT is not included in the US estimation of the thyroid volume. Thus, it is recommended that TIT should be monitored as a part of each thyroid US examination (4). The proper diagnosis of children with thyroid disorders is highly dependent on the presence of relevant normative data for thyroid volume (9-11). However, only limited data are currently available in the literature for TIT.

The present study provides the first reference ranges for TIT measured by US in 447 healthy children and adolescents aged up to 18 years from Turkey. To date, reference values for TIT have been based on studies with limited sample sizes. To our knowledge, only Kosiak et al. have measured the TIT by US in 402 healthy prepubertal children (4). The median TIT for children aged 7 to 9 years was  $1.9\pm0.74$  mm for boys and  $2.0\pm0.72$ mm for girls. The recommended values for median TIT in 10–12-y-old boys and girls were  $2.3\pm0.96$  mm and  $2.4\pm1.08$  mm, respectively. They have also proposed the upper cut-off values of 2.6 mm for boys and 2.7 mm for girls aged 7 to 9 years; 3.3 mm for boys and 3.5 mm for girls aged 10 to 12 years. The reported median values for TIT in children aged 7 to 12 years by Kosiak et al. in 2010 were 29.2% higher than the values reported in the present study. Our upper cut-off values for TIT among children of the same age range were 9.3% lower compared to those proposed by Kosiak et al. (4). These results are probably due to the successful implementation of the recommendations for iodine supplementation.

Recently, Kayastha et al. have evaluated the TIT in 485 individuals aged 1 to 83 years (12). The mean TIT was  $3.1\pm0.9$  mm for males, and  $3.1\pm1.1$  mm for females. In a study proposed by Şeker et al., the mean values for TIT in males and females among 251 adult patients from Turkey were  $3.42\pm1.14$  and  $3.10\pm1.05$ , respectively (13). However, the age range in this work was 15–78 years and cannot be regarded as competent for pediatric patients. Won et al. reported that TIT was  $3.6\pm1.9$  mm in male and  $3.1\pm1.4$  mm in female adult cadavers (14). In another study carried out by Sultana et al. the mean values of the TIT in <18 years, 19-45 years, and >45 years old cadavers were  $4.45\pm1.36$  mm,  $4.72\pm2.68$  mm, and  $4.91\pm1.78$  mm, respectively (15). In the present study, the median (IQR)



values for the TIT were 1.5 (1.3-2.0) mm for boys, 1.6 (1.4-2.1) mm for girls, and 1.5 (1.3-2.0) mm for the total study population aged up to 18 years old. The higher values of the TIT in the <18 age group reported by Won et al. (14) might be explained by the differences in the diagnostic tools, year of research, age subgroups, racial, and geographical factors.

In the study by Kosiak et al., the TI was thicker among females (4). According to Kayatsa et al. and Şeker et al., the TI was thicker among males (12,13). In the present study, the TI was thicker among girls and this gender difference was statistically significant. The gender difference could be explained by the fact that prepubertal girls are more susceptible to the effects of iodine insufficiency (4,10,12). The TIT was highly significantly correlated with age, and Z-score data for weight, height, and BMI. Similar results were obtained in previous studies as well (12,13).

An important strength of our study was its potential to fill a gap in the knowledge of the reference data for pediatric TIT in Turkey. However, some limitations need to be considered when interpreting the results of this study. Our work was a single-center study with a relatively small number of subjects in each age group, especially in the youngest age group (n=17). Since all the TIT measurements were performed by a single radiologist, inter-observer variability should be taken into account in future studies. There was a lack of studies and consensus regarding normative data for TIT in children, thus, future multicenter studies with a larger sample size in each age group are required to confirm and generalize the results of the present work.

## CONCLUSION

This is the first study to establish the data for TIT in healthy Turkish children. The present results will provide valuable scientific input for developing reference standards for TIT and we believe the results of this study might be used internationally for children from the newborn period up to 18 years of age.

## ETHICAL DECLARATIONS

**Ethics Committee Approval:** The study protocol was performed in compliance with the Declaration of Helsinki and approved by the Ethics Committee of the University of Health Sciences Dr. Behçet Uz Child Disease and Pediatric Surgery Training and Research Hospital (protocol number: 2020-458).

**Informed Consent:** Because the study was designed retrospectively, no written informed consent form was obtained from patients.

**Referee Evaluation Process:** Externally peer-reviewed.

**Conflict of Interest Statement:** The authors have no conflicts of interest to declare.

**Financial Disclosure:** The authors declared that this study has received no financial support.

**Author Contributions:** All of the authors declare that they have all participated in the design, execution, and analysis of the paper, and that they have approved the final version.

## REFERENCES

- Babcock DS. Thyroid disease in the pediatric patient: emphasizing imaging with sonography. *Pediatr Radiol* 2006;36:299-308.
- Nilsson M, Fagman H. Development of the thyroid gland. *Development*. 2017;15:2123-40.
- Alexander LF, Patel NJ, Caserta MP, Robbin ML. Thyroid Ultrasound: Diffuse and Nodular Disease. *Radiol Clin North Am*. 2020;58:1041-54.
- Kosiak W, Swiğton D, Piskunowicz M, Kujawa M. Thyroid isthmus thickness in prepubertal healthy children in an iodine-sufficient region. *Pol J Radiol* 2010;75:17-9.
- Çolak E. Ultrasonographic Evaluation of the Pyramidal Lobe of the Thyroid Gland in Infants and Children in Western Turkey Between 2018 and 2020, *Iran J Radiol*. 2021;18: e108543
- Ramo Akgün N, (2021). Assistive Technology for Children with Intellectual Disabilities. In İçsan, A., Baskın, S (Ed.), *Recent Studies of Education in Various Occasions*. Mauritius: Lambert Academic Publishing, 26-51.
- Neyzi O, Bundak R, Gökçay G, et al. Reference Values for Weight, Height, Head Circumference, and Body Mass Index in Turkish Children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2015;7:280-93.
- Kyritsi EM, Kanaka-Gantenbein C. Autoimmune Thyroid Disease in Specific Genetic Syndromes in Childhood and Adolescence. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:543.
- Zimmermann MB, Molinari L, Spehl M, et al. Toward a consensus on reference values for thyroid volume in iodine-replete schoolchildren: results of a workshop on inter-observer and inter-equipment variation in sonographic measurement of thyroid volume. *Eur J Endocrinol*. 2001;144:213-20.
- Zimmermann MB, Hess SY, Molinari L, et al. New reference values for thyroid volume by ultrasound in iodine-sufficient schoolchildren: a World Health Organization/Nutrition for Health and Development Iodine Deficiency Study Group Report. *Am J Clin Nutr*. 2004;79:231-7.
- Çolak E, Özkan B, Genç S, Poalt B. Ultrasonographic determination of thyroid volume in infants and children from Aegean region of Turkey and comparison with national and international references. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2021;34:457-64.
- Kayastha P, Paudel S, Ghimire RK. Ultrasound measurement of thyroid isthmus thickness in clinically euthyroid subjects. *Nepalese Journal of Radiology* 2018;8:26-9.
- Seker S, Tas I. Determination of Thyroid Volume and Its Relation with Isthmus Thickness. *Eur J Gen Med* 2010;7:125-9.
- Won HS, Han SH, Oh CS, Chung IH, Won HJ, Kim JH. Location and morphometry of the thyroid isthmus in adult Korean cadavers. *Anat Sci Int* 2013;88:212-6.
- Sultana SZ, Khalil M, Khan MK, et al. Morphometry of isthmus of thyroid gland in Bangladeshi cadaver. *Mymensingh Med J* 2011;20:366-70.





## Does Physical Disability Affect Children's Choice of Toys?

Bedensel Engelli Olmak Çocukların Oyuncak Seçimini Etkiler Mi?

Selda Ateş Beşirik, Ayşe Sonay Türkmen

Karamanoğlu Mehmetbey University, Faculty of Health Science, Pediatric Nursing Department, Karaman, Turkey

### ABSTRACT

**Aim:** This research was carried out to determine the factors affecting the toy selection of physically disabled children.

**Material and Method:** 19 children, 19 mothers and 10 teachers participated in this study, which used a qualitative research design. The data were collected through a structured interview with the 'Data Collection Form' consisting of similar questions about the toy. The researcher interviewed the child, mother and teacher separately and alone. While analyzing the sociodemographic characteristics of the data, frequency, mean, standard deviation were used. Content analysis was carried out in the qualitative dimension of the research and the main themes were determined and interpreted by the researchers.

**Results:** When the answers given to the "toy definition" in the research were examined, the children emphasized that the toy should be "fun", while mothers and teachers emphasized that it was "useful", "educative and instructive". When the answers given to the 'toy selection' are examined, it is seen that the children's should be 'color' and 'of their own will', and that should be 'chosen by the children', 'quality and healthy', 'appropriate for their age', 'inexpensive' and 'according to the disability' by mothers and teachers. When the responses to the 'toy perception' were analyzed, it was emphasized that children should be 'gender-specific', while mothers and teachers should not be 'gender-specific'. When the answers given to the "added information about the toy" were examined, it was determined that the children should be toys "according to my mobility and disability" and that the mothers should be "more development toys for the physically disabled".

**Conclusion:** In this study, it was determined that being physically disabled affects the toy selection of children and especially mothers.

**Keywords:** Physically disabled, child, toy, toy selection

### ÖZ

**Amaç:** Bu araştırma, bedensel engelli olan çocukların oyuncak seçimini etkileyen faktörleri belirlemek amacıyla yapıldı.

**Gereç ve Yöntem:** Nitel araştırma deseni kullanılan bu araştırmaya 19 çocuk, 19 anne ve 10 öğretmen katıldı. Veriler oyuncak ile ilgili benzer sorulardan oluşan 'Veri Toplama Formu' ile yapılandırılmış görüşme yapılarak toplandı. Araştırmacı çocuk, anne ve öğretmen ile ayrı ayrı ve yalnız görüştü. Verilerin sosyodemografik özelliklerinin analizi yapılırken frekans, ortalama, standart sapma kullanıldı. Araştırmanın nitel boyutunda içerik analizi yapılmış ve ana temalar araştırmacılar tarafından belirlenmiş ve yorumlanmıştır.

**Bulgular:** Araştırmada 'oyuncak tanımı' verilen yanıtlar incelendiğinde oyuncakın çocuklar 'eğlenceli', anneler ve öğretmenler ise 'faydalı', 'eğitici ve öğretici' özellikte olmasını vurguladı. 'Oyuncak seçimi' ile ilgili verilen yanıtlar incelendiğinde çocukların oyuncakın 'renk' ve 'kendi isteği', annelerin ve öğretmenlerin ise 'çocukların seçmesi', 'kaliteli ve sağlıklı', 'yaşına uygun', 'ucuz olması' ve 'engel yerine göre' olması gerektiği belirlendi. 'Oyuncak algısı' ile ilgili verilen yanıtlar incelendiğinde çocukların 'cinsiyete özgü', annelerin ve öğretmenlerin ise 'cinsiyete özgü olmaması' gerektiği vurgulandı. 'Oyuncak ile ilgili eklenen bilgiler' ile ilgili verilen cevaplara bakıldığında çocukların 'hareketimi sağlama ve engelime göre' oyuncak olması annelerin ise 'bedensel engelli bireyler için daha geliştirici oyuncaklar olması' gerektiği belirlendi.

**Sonuç:** Bu araştırmada bedensel engelli olmanın çocukların ve özellikle annelerin oyuncak seçimini etkilediği saptandı.

**Anahtar Kelimeler:** Bedensel engelli, çocuk, oyuncak, oyuncak seçimi

**Corresponding Author:** Selda Ateş Beşirik

**Address:** Karamanoğlu Mehmetbey University, Faculty of Health Science, Pediatric Nursing Department, 70100 Karaman, Turkey

**E-mail:** seldaates07@gmail.com

**Başvuru Tarihi/Received:** 14.12.2021

**Kabul Tarihi/Accepted:** 28.12.2021





## INTRODUCTION

The game continues by developing and changing in every period of life, starting with the life of the individual. It is the most satisfying resource for children to meet different learning and needs. Playing with toys starting from infancy are very important tools that they play tirelessly and develop certain motor skills. It maintains its importance throughout childhood (1-4). Play, which is natural, enriched and structured, is the most valuable developmental and reinforcing opportunity for children's lives (5).

Toy; It is all play equipment that regulates the child's movements throughout his development, supports his physical, mental and psychosocial development, and ensures the development of his creativity and abilities. From this point of view, in line with the literature, it can be said that the place and importance of toys is as great as play, especially in preschool and school periods (6-9).

Toys, which are an integral part of children's play, not only improve their social, mental, developmental and cognitive skills, but also have a significant impact on their play orientation and play theme (10,11). In addition to the features they have, toys also provide benefits at different levels for children to acquire and develop different abilities. For example, toys such as dolls, robots and cars enable children to acquire versatile abilities and support all aspects of development. Materials such as legos, play dough, and intelligence cards support children to gain skills in different areas (11). Pehlivan (2005), on the other hand, emphasized that there are some features that parents, families and teachers should pay attention to when choosing toys (4). Toys; It should have features such as the child's age, level of development, interest, desire, needs, to develop imagination, and to be used safely. Apart from these, the gender, physical and mental characteristics of the child, which are among the other factors affecting the choice of toys, are also very important (12). The choice of toys is very important for children with disabilities. Especially parents and teachers of the child should pay attention to the choice of toys. In addition, children with physical disabilities have a great role in developing their perception of toy selection and play.

Apart from the child, there are two other parties associated with the toy around the child. The first of these is the parents, who allocate a budget for the toy economically and determine which toy to buy in line with the wishes and expectations of their child or themselves. The second is teachers who buy toys for educational institutions, guide children to use toys physically and functionally, and have the opportunity to use toys educationally (13). Although the choice of toys is important for the development of the child, a very limited number of studies have been found in the

literature (1,5,8,9,11,13), and no study has been found on the choice of toys for children with physical disabilities. For this reason, in this study, the views of physically disabled children, their mothers and teachers on the choice of toys were discussed.

### The aim of the research

This research was carried out to determine the factors affecting the toy selection of physically disabled children.

### Research Questions

- What are the factors affecting the choice of toys for children with physical disabilities?
- What are the factors affecting the choice of toys by mothers of children with physical disabilities?
- What are the factors affecting the choice of toys by teachers of children with physical disabilities?

## MATERIAL AND METHOD

### Type of Research

This research; qualitative research design was used.

### Population and Sample of the Research

**Population of the research:** The universe of the research was carried out with all children aged 3-12 years attending Special Education and Rehabilitation Centers in Karaman City Center between 01 December 2018 and 15 January 2019. A total of 24 children, 24 mothers and 10 teachers, consisting of mothers and teachers with children in this age group.

**Sample of the research:** The 'convenience sampling' technique was used to determine the sample size of the study. Since the number of participants could not be predicted in qualitative studies, data collection was continued until the most detailed data on the main concept themes and questions of the research were reached. All children who met the inclusion criteria, their mothers and teachers were included in the sample. A total of 19 children, 19 mothers and 10 teachers participated in the research.

Inclusion criteria of the research; the child's age is between 3-12 years old, the child has any physical disability, and the informed consent form has been approved verbally and in writing.

Exclusion criteria of the research; it is the presence of parents and children who do not understand the questions, the child has a developmental delay/inadequacy, communication and speech difficulties.

A total of five children and five mothers were excluded from the study because children and mothers gave incomplete answers to the questions.



### Data Collection Instrument

"Data Collection Form" was used to obtain the research data. In qualitative research, different data collection methods such as interview, observation and document analysis can be used (14). Since this research is both a qualitative study and aims to determine the perspectives of the participants on the research topic, 'interview' was chosen as the data collection technique. Interviewing is the most appropriate data collection method to collect data on the thoughts and perceptions of others and to capture the diversity and differences in perspectives (15).

**Data collection form:** In the study, data were collected with a semi-structured "Data Collection Form" developed by the researchers in accordance with the purpose of the research. The questions in this form were developed by utilizing various literature on the research topic and previous studies (1,3,5,16,17). The data collection form prepared was evaluated by three experts serving at different universities, whether it measured the feature to be measured, its clarity, scope, etc. considered from different angles. After receiving expert opinions, the data collection form was rearranged. The form consists of 4 parts. In the first part, 12 questions containing the demographic information of the parents (such as age, number of children, education and job status), in the second part, 12 questions about the child's descriptive information and toy selection, in the third and fourth part, 9 separate questions containing the opinions of the mother and the teacher about the choice of toys. There are questions. There are multiple choice questions and open-ended questions in the data collection form, which consists of 42 questions in total.

**Collection of data:** After the researcher determined the children who met the sample selection criteria, informed consent form was prepared separately for the child-mother-teacher, giving information about the purpose and content of the study and an informed written consent form was obtained from those who agreed to participate in the study. In addition, an interview environment was provided where the interviewer and the participated were alone and were not disturbed by anyone. Interviews were held at a suitable time for the researcher and the participant. The interviews were conducted face-to-face and one-on-one in a suitable room (with a chair, quiet, well-ventilated, light) sitting opposite each other. Data were collected by applying the "Data Collection Form" prepared by the researcher. The questions were asked directly to the participants by the researcher, and the answers were written down and recorded by the researcher immediately. The application time of the form took approximately 20 minutes.

### Ethical Aspect of Research

The study was carried out with the permission of Karamanoğlu Mehmetbey University, Faculty of Health Science Non-interventional Clinical Research Ethics

Committee (Date: 28.11.2018, Decision No: 10/2018-38). Institutional permissions were obtained from the relevant institutions. Before starting the study, all children, their mothers and teachers were informed about the purpose, duration, plan of the study, and how the collected data would be used, through the "Informed Voluntary Consent Form" and their verbal and written consents were obtained.

### Statistical Analysis

Data were analyzed in computer environment using SPSS 21 package program. Descriptive statistics (number, percentage, mean, standard deviation) test was used to analyze the descriptive characteristics of the participants. The answers given about the toy choices of the child, mother and teachers were evaluated using content analysis. Analysis of answers to open-ended questions is one of the most common and classic examples of content analysis (18). Content analysis was done by both researchers independently, then the results were compared and finalized. When evaluating the data, they were coded according to the questionnaire numbers (Child: C, Mother: M, Teacher: T; C2, M5 T6 etc.).

## RESULTS

The families and the children descriptive characteristics are summarized in **Table 1**. In the study, it was found that the mean age of the mothers was  $35.94 \pm 6.76$ . It was determined that 68.4% (n=13) of the mothers were married. It was determined that 42.1% (n=9) of the mothers were secondary school and 94.7% (n=18) of the mothers were housewife. It was determined that 52.6% (n=10) of the family type was nuclear family. It was determined that 94.7% (n=18) of the family's monthly income was moderate and 68.4% (n=13) of social security existed. The mean number of children in the family was  $2.36 \pm 1.46$  and it was 52.6% (n=10) to be the first child. It was determined that 63.2% (n=12) of the children were boys and the mean age of the children was  $7.15 \pm 3.09$  (**Table 1**).

In this section, there are evaluations of the answers given to similar questions directed to the child, mother and teacher through interviews.

In the interview, each child, mother and teacher were asked 'What is a toy?', 'What should you pay attention to when buying a toy?', 'Can you tell me the first two toys that come to mind when you say a toy?', 'Is the toy useful for you?', 'Another toy?', 'Does it affect your choice?', 'Who chooses the toy?', 'Does the opposite sex play with the toy?', 'If the color of the toy is important to you, what color would you like it to be?' and 'Is there anything else you want to say about toys?' Nine questions were asked. The answers to the nine questions were evaluated in terms of content and gathered under four categories (toy definition, selection, perception and added information about the toy) and given in **Table 2**, **Table 3** and **Table 4**.

**Table 1.** Family and descriptive characteristics

Family and Child Characteristics		n (%)
Mother age (years)	Min-Max	27-49
	Mean±SD	35.94±6.76
Marital status	Married	13 (68.4)
	Divorced	6 (31.6)
Mother education status	Reader-writer	2 (10.5)
	Primary school	5 (26.3)
	Middle School	9 (47.4)
	High school	3 (15.8)
Mother's employment status	Housewife	18 (94.7)
	Working	1 (5.3)
Family type	Nuclear family	10 (52.6)
	Extended family	3 (15.8)
	Broken family	6 (31.6)
Your monthly income	Good	1 (5.3)
	Middle	18 (94.7)
Your social security	Yes	13 (68.4)
	No	6 (31.6)
Number of children	Min-Max	1-6
	Mean±SD	2.36±1.46
This is the last child	First child	10 (52.6)
	Second and	9 (47.4)
Child's gender	Girl	7 (36.8)
	Boy	12 (63.2)
Child's age	Min-Max	4-12
	Mean±SD	7.15±3.09

As seen in **Table 2**, when the answers given under the title of "toy definition" were analyzed, it was found that the children should have the characteristics of "fun", "beauty", "seeing a friend" and "distraction", respectively. When the answers given under the title of "toy selection" were analyzed, it was determined that the children's toy should have the characteristics of "color", "self-will", "selection with the family", "cheap" and "family desire", respectively. When the answers given under the title of 'toy perception' of children were analyzed, it was determined that the toy should have 'gender-specific', 'both genders' and 'useful' features, respectively. It was determined that the first rank among the children's answers to the 'added information about the toy' should be the toy 'according to my mobility and disability' (**Table 2**).

As seen in **Table 3**, when the answers given by the mothers under the title of "toy definition" were analyzed, it was determined that the toy should have features such as "useful", "educational and instructive", "passing time", "distraction" and "useful for the disabled", respectively. When the answers given by the mothers under the title of 'toy selection' are analyzed, the characteristics of the toy are 'children choose', 'we choose together', 'parents' choice', 'quality and healthy', 'appropriate for age', 'cheap' and 'according to the disability'. When the

**Table 2.** Children's responses to the toy perception questions in the interview

Child and	Disability location	Toy definition	Toy selection	Toy perception
C1-B	Foot	Car	to be robust	Car, truck
C2-B	Arm	See it as a friend	to be cheap	Rubik's Cube
C3-B	Arm	Truck	What colour is it	Tsar
C4-G	Hand and foot	Baby	Fun toy	Muzeyyen baby
C5-B	Arm	Balloon	Nothing	Lego
C6-B	Arm and leg	Race car	What colour is it	Race car
C7-B	Arm and leg	To enjoy	for the price	Fire Department
C8-G	Arm and leg	Educational	to your beauty	kitchen set
C9-B	Leg	The vehicle we play	be cheap	Robot
C10-B	Foot	Fun vehicle	Colour	Robot, car
C11-G	Foot	Baby	to have one	Baby
C12-G	Arm and leg	Fancy baby	to be cheap	Baby
C13-B	Leg	Funny	Cheap	Car, mirror toy
C14-B	Foot	Funny, pass the time	Battery toys	Remote control car, airplane
C15-B	Foot	Funny	Can be played with hands and feet	Anything can be a toy
C16-G	Leg	My most precious possessions are my friends	It's pretty, babies have long hair	Baby dinnerware
C17-B	Leg	Pass the time	Funny	Taxi bucket
C18-G	Foot	Baby	Beautiful	Baby
C19-G	Arm	Plane	What colour is it	Astronaut
		Features highlighted in definitions	Features highlighted in toy selection	Features highlighted in toy perception
		Fun (9) Beauty (3) See friend (2) Distraction (2)	Color (17) Own request (10) Choosing with family (5) Cheap (5) Family request (4)	Gender specific (12) Both genders can play (7) Useful (6)
		Added information about the toy		
		According to my mobility and disability (6)		
		Studying is more beneficial (1)		



answers given under the title of 'toy perception' of the mothers were analyzed, it was determined that the toy should be 'non-gender specific', 'color perception' and 'baby' characteristics, respectively. Among the answers given by mothers to 'added information about toys', the first place was 'to have more developmental toys for physically disabled individuals', 'quality, healthy and harmless', 'educational and developmental', 'cheap' and 'no hard objects' (**Table 3**).

As seen in **Table 4**, when the answers given under the title of "toy definition" were analyzed, it was determined that the teachers should have the characteristics of "useful", "educative and instructive", "supporting fine, gross

motor and mental development" and "communication tool", respectively. When the answers given under the title of 'toy selection' were analyzed, it was determined that the teachers should have the characteristics of 'children's choice', 'healthy-quality-harmless', 'colors', 'easily accessible' and 'cheap and everyone should be able to buy', respectively. When the answers given under the title of 'toy perception' of the teachers were analyzed, it was determined that the toy should be 'toy that both genders can play', respectively. Among the teachers' responses to 'added information about the toy', it was found that 'children do not discriminate in toys', 'tools for starting real life' and 'children should be able to do it themselves' (**Table 4**).

**Table 3.** The answers given by the mothers to the toy perception questions in the interview

Mother and child's gender	Disability location	Toy definition	Toy selection	Toy perception
M1-B	Foot	Educational, instructive, useful for his disability	Appropriate for age and disability	House, baby
M2-B	Arm	Fun, entertaining	Being an educational and enjoyable toy	Ball, baby
M3-B	Arm	Educational, entertaining, beneficial for physical disability	We take the healthy	Rag doll
M4-G	Hand and foot	Both developer and distractor	Should not be harmful to health	Baby
M5-B	Arm	Tutorial for children's development	Age appropriate	Baby
M6-B	Arm and leg	Educational, instructive,	Child's favorite toy (cartoon characters)	Barbie doll, teddy bear
M7-B	Arm and leg	Educational, instructive,	Child's favorite toy (cartoon characters)	Teddy bear
M8-G	Arm and leg	Vehicle to entertain children	To be harmless	Rag doll
M9-B	Leg	Vehicle for children	To be of good quality, to be useful to the child	Car, rag doll
M10-B	Foot	Anything they spend time with can be toys	age appropriate	Bear
M11-G	Foot	An educational tool, useful for your disability	Not having a sharp penetrating side	Baby
M12-G	Arm and leg	Educational and entertaining material	Not to harm	Baby
M13-B	Leg	Educational and instructive, useful for his disability	Colors, sounds	Abacus
M14-B	Foot	Children's car	Be economical	Ball, puzzle
M15-B	Foot	Fun for kid	Colorful toys to play with by hand	Car, toys that make noise
M16-G	Leg	Makes it fun to have a good time	What my daughter wants, can play with hands	Baby car
M17-B	Leg	Just let my son spend his time	Be cheap, be harmless	Baby
M18-G	Foot	Fun, helpful for your disability	Useful, fun	Baby
M19-G	Arm	Diverting	To be cheap	Baby
		Features highlighted in definitions	Features highlighted in toy selection	Features highlighted in toy perception
		Useful (16) Educational and didactic (10) Wasting time, distraction (8) Helpful for Disability (5)	Children's Choice (10) We choose together (7) parent choice (2) Quality and healthy (7) Age appropriate (3) Cheap (3) According to the obstacle (3) Color and sound (3)	Not gender specific (15) Color perception (15) Baby (15)
		Added information about the toy Let there be more developmental toys for physically disabled people (9) Quality, healthy and harmless (9) Educational and developer (5) Cheap (4) No hard objects (2)		

**Table 4.** The answers given by the teachers to the toy perception questions in the interview

Teacher	Disability location	Toy definition	Toy selection
T1	A future-proof lifestyle	Cheap, harmless toys that I couldn't get as a kid	Mud car, wire wheel, toy tractor
T2	Any object can be a toy	Not harming the child	Little pink turtle car
T3	The toy is a separate world	Construction material, perception of the child (physical-psychological)	Ball
T4	To enable children of the game age to adapt easily to real life.	Must be strong and durable	Figure cat, toy city cars
T5	All kinds of objects and tools for playing and having fun	It should be versatile, not hinder the child's imagination and creativity, and the child should not fail in the face of toys.	Repair kit with toy bench drill, dog, baby
T6	Toys are children's imaginations	The toy should stay in the child's interest for a long time	Animals play mat, jigsaw puzzle
T7	Developing the child's sense of selection, evaluation and creativity	It should be appropriate for the child's age, interest and ability.	Bowling set, wooden katamino
T8	It's fun	It is educational and suitable for the level of the child	Maracas, car
T9	Tools for children to develop themselves	To be educational, instructive and practical	Train ball
T10	Children having fun, educational ones educating children	It can be played, the child wants, educational and quality	Car, baby, plane, ball
	Features highlighted in definitions	Features highlighted in toy selection	Features highlighted in toy perception
	Useful (9) Educational and tutorial (6) Supporting fine, gross motor and mental development (4) Communication tool (1)	Children's Choice (7) Healthy, high quality, harmless (6) Color (4) Easily accessible (4) Cheap and everyone should Be able to buy it (2)	It should be a toy for both genders (10)
	Added information about the toy		
	Children do not discriminate in toys (10) Tool for getting started in real life (2) Child should be able to do it himself (1)		

## DISCUSSION

Data were collected through structured interviews with 19 children, 19 mothers and 10 teachers in this study, which was conducted to determine the factors affecting the choice of toys for children with physical disabilities. The answers to the nine questions were evaluated in terms of content and gathered under four categories (toy definition, selection, perception and added information about the toy).

In the interview, the children stated that while describing the toy, it should be fun the most. Mothers and their teachers gave the same answer and stated that the toy should be useful first, and educational and instructive second. In addition, another answer given by mothers to this question emphasized that it is beneficial for the child's disability. In addition, the teachers emphasized that the toy should both support fine, gross motor and mental development and be a communication tool. In their study, Adak Özdemir and Ramazan (2012) defined the child's toy as a game tool, entertaining and distraction, while the mother and teacher defined it as child-specific, entertaining, supporting his development and learning (1). Tuğrul et al. (2014) also emphasized that the toys should be educational in nature (3). Similar results were found with this study. However, this research was also conducted on physically disabled children.

In the interview, he stated that when children choose toys, the color is the most, and the second is their own will. Mothers and teachers gave the same answer when choosing toys. He emphasized that the child should choose the toy. Other responses of mothers and teachers to toy selection are similar. He stated that while choosing a toy, it should be accessible to everyone with quality, healthy and cheap features. In the study conducted by Adak Özdemir and Ramazan (2012), results similar to this study were found in terms of emphasizing the feature of being healthy, safe, harmless, suitable for age and price in the answers given by mothers and teachers to the choice of toys (1). In addition, in this study, mothers emphasized that when choosing toys, the child should be chosen according to the place of disability among their characteristics. According to the results of another study, it was determined that mothers pay attention to the price, safety and quality features, being an educator and developer (17).

In the interview, it was emphasized that the answers given by the children to the toy perception were gender specific, respectively. The response of mothers and teachers to the perception of toys emphasized that it is not gender specific and that it should be a toy that both genders can play with. However, the answers in Karaca (2020)'s study are different from this research (17). Mothers' awareness of the necessity of the toy for the

child is similar in that they emphasize the peculiarity of the toy for the child.

Among the added information about the toy in this research, another feature that children, mothers and teachers emphasized most about the toy was that the toy should be suitable for the disability. His children emphasized that the toy should be 'according to my mobility and disability'. Among the additional information about the toys, the mothers answered, "Let there be more developmental toys for physically disabled individuals".

## CONCLUSION

As a result, in this study, it was found that the toy choice of physically disabled children affected the toy choice of children, especially mothers. It was emphasized that children should be able to move freely and comfortably according to their physical disability related to the toy, and that mothers should be according to the child's disability. Especially mothers said that toys should be made more developmental toys for physically disabled individuals. In addition to these, they emphasized that while defining a child's toy, it should be fun, while mothers and teachers should first be educational, instructive and useful.

## Limitations

The research is limited to the sample group, it is collected only according to the mother's statement as parents, and the research is conducted in a single province. In addition, it is recommended to conduct studies in other places with a large sample size and different socioeconomic levels.

## ETHICAL DECLARATIONS

**Ethics Committee Approval:** The study was carried out with the permission of Karamanoğlu Mehmetbey University, Faculty of Health Science Non-interventional Clinical Research Ethics Committee (Date: 28.11.2018, Decision No: 10/2018-38).

**Informed Consent:** All patients signed the free and informed consent form.

**Referee Evaluation Process:** Externally peer-reviewed.

**Conflict of Interest Statement:** The authors have no conflicts of interest to declare.

**Financial Disclosure:** The authors declared that this study has received no financial support.

**Author Contributions:** All of the authors declare that they have all participated in the design, execution, and analysis of the paper, and that they have approved the final version.

## REFERENCES

1. Adak Özdemir A, Ramazan O. Attitudes of child, mother and teacher towards toy. *J Educ Sci Res* 2012;2(1):1-16.
2. Ayan S, Memiş UA, Eynur BR, Kabakçı A. Özel eğitime ihtiyaç duyan çocuklarda oyuncak ve oyunun önemi. *Uluslararası Hakemli Akademik Spor Sağlık Ve Tıp Bilimleri Derg* 2012;2(4):80-9.
3. Tuğrul B, Metin Aslan Ö, Ertürk HG, Özen Altınkaynak Ş. Anaokuluna devam eden altı yaşındaki çocuklar ile okul öncesi öğretmenlerinin oyun hakkındaki görüşlerinin incelenmesi. *İnönü Üniversitesi Eğitim Fakültesi Derg* 2014;15(1):97-116.
4. Pehlivan H. Oyun ve öğrenme. Ankara: Anı Yayıncılık; 2005.
5. Ummanel A. A comparative analysis of children's, mothers' and teachers' views about play and toys. *Uluslararası Beşeri Bilimler ve Eğitim Derg* 2017;3(2):222-41.
6. Oktay A. Yaşamın sihirli yılları: Okul öncesi dönem. İstanbul: Epsilon Yayınları; 2002.
7. Landreth G, Homeyer L, Morrison M. Play as the language of children's feelings. Play from birth to twelve. Contexts, perspectives and meanings; 2006.
8. Avcu AU. 0-2 yaş bebeği olan annelerin oyuncak tercihlerinin incelenmesi. *Int J Soc Educ Sci* 2015;2(4):37-46.
9. Özyürek A, Akça F. Zihinsel yetersizliği olan çocukların oyuncak profillerinin incelenmesi. *Bartın University Journal of Faculty of Education* 2015;4(2):516-29.
10. Blakemore JEO, Centers RE. Characteristics of boys' and girls' toys. *Sex Roles* 2005;53:619-33.
11. Aksoy P, Baran G. Annelerin cinsiyet rollerine ilişkin özellikleri ile çocukların oyuncak tercihleri ve oynadıkları oyun türleri arasındaki ilişki üzerine bir çalışma. *Eğitimde Nitel Araştırmalar Derg* 2017;5(1):102-36.
12. Caldera YM, Huston AC, O'Brien M. Social interactions and play patterns of parents and toddlers with feminine, masculine, and neutral toys. *Child Dev* 1989;60:70-6.
13. Demirkaya G, Kömleksiz FÖ, Özdemir S. Okul öncesi dönemde çocuğu olan anne-babaların geçmişte kullandıkları oyuncaklar ve oyuncak seçiminde dikkat ettikleri unsurlar. *Kastamonu Eğitim Derg* 2018;26(6):2001-09.
14. Yıldırım A, Şimşek H. Sosyal bilimlerde nitel araştırma yöntemleri. Ankara: Seçkin Yayıncılık; 2005.
15. Patton MQ. *Qualitative research and evaluation methods* (3rd ed.), California: Sage Publications; 2002.
16. Venkatesan S, Yashodharakumar GY. Parent opinions and attitudes on toys for children with or without developmental disabilities. *Int J Indian Psychol* 2017;4(4):6-20.
17. Karaca NH. 36-72 aylar arasında çocuğu olan annelerin oyuncak seçimindeki görüşlerinin incelenmesi. *Çocuk ve Gelişim Derg* 2020;3(5):29-40.
18. Bilgin N. Sosyal bilimlerde içerik analizi. Ankara: Siyasal Kitabevi; 2006.



## Infected Branchial Cleft Cyst Due to *Neisseria meningitidis*: An Unusual Presentation in a Pediatric Case

*Neisseria meningitidis*'e Bağlı Enfekte Brankial Yarık Kisti: Bir Pediatrik Olguda Olağandışı Bir Sunum

Ümmühan Çay<sup>1</sup>, Adnan Barutçu<sup>2</sup>, Gülbaran Koncak<sup>3</sup>, Yusuf Alakaş<sup>3</sup>, Ümit Çelik<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Department of Pediatric Infectious Diseases, Cukurova University Medical Faculty, Adana, Turkey

<sup>2</sup>Department of Pediatrics, Cukurova University Medical Faculty, Adana, Turkey

<sup>3</sup>Department of Pediatrics, Adana City Research and Training Hospital, Adana, Turkey

<sup>4</sup>Department of Pediatric Infectious Disease, Adana City Research and Training Hospital, Adana, Turkey

### ABSTRACT

Meningococcal disease, which is caused by *Neisseria meningitidis* (*N. meningitidis*), may present clinically as meningococcemia, as meningitis, or with a mixed picture. A 3-year-old girl was admitted to our hospital with a tender, immobile, hard, hot and erythematous mass measuring 3x4 cm on the left anterior part of the neck. The patient was diagnosed with branchial cleft cyst in the left side of the neck and regularly followed by an otolaryngologist since 6-month-old. The abscess culture grew *N. meningitidis*. Serogroup determination identified nongroupable *Neisseria meningitidis*. Infected branchial cleft cyst associated with *N. meningitidis* has rarely been reported, and to our knowledge, this is the second case in the literature. This demonstrates the importance of microbiologic identification, which plays a major role in the management of the patient. It should be noted that *N. meningitidis* can present with unusual clinical manifestations affecting all systems of the body; which indicates the importance of vaccination in vaccine-preventable diseases.

**Keywords:** *Neisseria meningitidis*, branchial cleft cyst, children

### ÖZ

*Neisseria meningitidis*'in (*N. meningitidis*) neden olduğu meningokok hastalığı klinik olarak meningokoksemi, menenjit veya karışık bir tablo ile kendini gösterebilir. Boynun sol ön kısmında 3x4 cm boyutlarında hassas, hareketsiz, sert, sıcak ve eritemli kitlesi olan 3 yaşında kız çocuğu hastanemize başvurdu. Boynun sol tarafında brankial yarık kisti tanısı alan hasta 6 aylıktan beri düzenli olarak kulak burun boğaz uzmanı tarafından takip edilmekteydi. Apse kültüründe *N. meningitidis* üredi. Serogrup tayinininde, gruplandırılmayan *Neisseria meningitidis* olarak tanımlandı. *N. meningitidis* ile ilişkili enfekte brankial yarık kisti nadiren bildirilmiştir ve bilgilerimize göre bu literatürdeki ikinci olgudur. Bu, hastanın yönetiminde mikrobiyolojik tanımlamanın önemli bir rol oynadığını göstermektedir. *N. meningitidis*'in vücudun tüm sistemlerini etkileyen olağandışı klinik bulgularla ortaya çıkabileceği ve bunun da aşı ile önlenebilir hastalıklarda aşılamanın önemine işaret ettiği unutulmamalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** *Neisseria meningitidis*, brankial yarık kisti, çocuklar

### INTRODUCTION

Meningococcal disease in children, which may present clinically as meningococcemia, as meningitis, or with a mixed picture, is caused by infection with *Neisseria meningitidis* (*N. meningitidis*). Unusual manifestations including pneumonia, pharyngitis, pericarditis, endocarditis, conjunctivitis, soft tissue infection, septic arthritis, intraabdominal infection and urogenital

infection may accompany meningococcemia or meningitis. Meningococcal disease can rarely occur as a localized infection in the absence of systemic symptoms (1,2).

Branchial cleft cyst is the most common cause of congenital neck pathology in children. One of

**Corresponding Author:** Adnan Barutçu

**Address:** Çukurova University Medical Faculty, Department of Pediatrics, Adana, Turkey

**E-mail:** adnan\_barutcu@hotmail.com

**Başvuru Tarihi/Received:** 23.09.2021

**Kabul Tarihi/Accepted:** 05.10.2021







the most common complication of branchial cleft cyst is infection. Typically, neck infections are caused by *streptococci*, *Staphylococcus aureus* and anaerobic microorganisms (3). Branchial cleft cyst infections associated with *N. Meningitidis* are uncommon. In this report, we described an unusual case of a 3-year-old patient with infected branchial cleft cyst associated with *N. Meningitidis*.

## CASE REPORT

A 3-year-old female patient applied to our clinic with one week of swelling and redness of the neck. She had no fever, vomiting or additional symptoms. The patient was diagnosed with branchial cleft cyst in the left side of the neck and regularly followed by an otolaryngologist since 6-month-old. She had a history of applying to the hospital on three different occasions for the same symptoms and improving after treatment with intravenous antibiotics followed by incision and drainage. She had no other medical conditions. On examination at the current admission, the patient had a temperature of 36.7°C and a respiratory rate of 20 per minute. The patient's blood pressure was within normal limits. Examination showed no sign of meningeal irritation and stiffness of the neck. Examination of the oropharynx showed no abnormality. She had a tender, immobile, stiff, warm and erythematous mass in the left anterior neck measuring 3x4 cm. No rash was apparent. There were no other relevant physical findings. The complete blood count showed a white blood cell count of 12.100 / $\mu$ l of which 76% were polymorphonuclear leukocytes; a hemoglobin level of 11.8 g/dL; and a platelet count of 290.000/ $\mu$ l. C-reactive protein value was 64 mg/L (N:0-5 mg/L). Other basic biochemical tests were normal. An ultrasound examination revealed a 35x40 cm avascular lesion with cystic changes, adjacent to the upper pole of the thyroid gland. The abscess has drained by a otolaryngologist. Treatment was initiated with clindamycin and ampicillin/sulbactam. The blood culture taken was sterile. No meningococci were grown in the throat swab culture. The abscess culture grew *N. meningitidis*. Serogroup determination identified nongroupable *Neisseria meningitidis*. Because the patient's physical examination and clinical features showed no signs of meningitis, lumbar puncture was not indicated. The family and close contacts received the appropriate prophylaxis. Clindamycin and ampicillin/sulbactam were discontinued, and the patient was treated with ceftriaxone. Otolaryngology consultation was obtained and surgical intervention was deemed necessary. After 10 days of treatment intravenously, she was discharged home and was to see the Otolaryngology Service for further management of the thyroglossal cyst. Consent was obtained from the patient's parents

## DISCUSSION

*Neisseria meningitidis* produces a broad spectrum of infections, ranging from the asymptomatic carrier state to fulminant sepsis associated with high mortality and morbidity worldwide. Meningococcal disease presents as meningococemia, meningitis, or a combination in children. Other less common presentations of invasive disease including tonsillitis, otitis, pneumonia, endocarditis, conjunctivitis, endophthalmitis, soft tissue infection, septic arthritis, osteomyelitis, intraabdominal infection and urogenital infection may accompany meningococemia or meningitis. Meningococcal disease can rarely occur as a localized infection without associated systemic symptoms (1,4).

Unusual presentations of meningococcal disease in children, which usually present as conjunctivitis or skin and soft tissue infections with associated systemic symptoms, have been reported (5-7). Ferson et al. (5) reported a 9-month-old case presenting with preseptal cellulitis and bacteremia caused by *N. Meningitidis*. In Chand et al.'s (6) study, the case of a previously healthy 4-month-old infant who developed periorbital cellulitis associated with meningococcal meningitis was described. Pediatric cases presenting with an localized infection in the absence of meningococemia or meningitis are uncommon but have been reported. Jacinto et al. (8) reported a primary meningococcal septic arthritis in a two month-old infant presenting with fever and persistent crying during nappy change. In Gupta et al.'s (9) study, an exceedingly rare case of a 5-month-old female infant diagnosed with primary purulent pericarditis without any clinical evidence of disseminated meningococemia or meningitis was reported. Cases of 2 patients (9 year-old and 9-month-old) presenting with primary meningococcal conjunctivitis with the absence of a invasive meningococcal infection have been reported (10,11). In this report, we described an infant with brachial cleft cyst and recurrent infections. The abscess culture grew *N. Meningitidis*, which was an unexpected pathogen. To our knowledge, unusual presentations of *N. meningitidis* infection has rarely been reported in the literature. Our case was considered as an unusual presentation of meningococcal disease.

Branchial cleft cyst is the most common cause of congenital head and neck pathology in children. The most likely complication is recurrent infections. Aerobic, anaerobic and polymicrobial pathogens in the upper respiratory tract and oral cavity (e.g. *streptococci*, anaerobes, *staphylococci* and *Haemophilus influenza*) cause infected branchial cleft cysts. There are a few cases of branchial cleft cysts caused by unusual pathogens in the literature. Gupta et al. (9) reported a 9-year-old boy with a thyroglossal duct cyst abscess associated with *Neisseria meningitidis*. Patient presented for his third hospital admission with a recurrent neck abscess. The



abscess was drained; the culture grew *N. meningitidis* and *Haemophilus influenzae*. Similar findings were also shown reported in our case. This report is the first *N. Meningitidis* case with underlying congenital neck pathology and recurrent infections in the literature.

## CONCLUSION

Unusual microorganisms as well as usual infectious pathogens may cause an infection. This demonstrates the importance of microbiologic identification, which plays a major role in the management of the patient, choosing appropriate treatment, preventing contamination and predicting possible complications. Meningococcal disease have high morbidity and mortality in childhood. It should be noted that *N. meningitidis* can present with unusual clinical manifestations affecting all systems of the body; which indicates the importance of vaccination in vaccine-preventable diseases.

## ETHICAL DECLARATIONS

**Informed Consent:** Written informed consent was obtained from all participants who participated in this study.

**Referee Evaluation Process:** Externally peer-reviewed.

**Conflict of Interest Statement:** The authors have no conflicts of interest to declare.

**Financial Disclosure:** The authors declared that this study has received no financial support.

**Author Contributions:** All of the authors declare that they have all participated in the design, execution, and analysis of the paper, and that they have approved the final version.

## REFERENCES

1. Odegaard A. Unusual manifestations of meningococcal infection. A review. NIPH annals. 1983;6(1):59-63.
2. Meningococcal infections. In: Kimberlin DW BM, Jackson MA, Long SS, editor. Red Book: 2018 report of the Committee on Infectious Diseases. 31st ed. ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics.; 2018. p. 550-61.
3. Hirshoren N, Fried N, Weinberger JM, Eliashar R, Korem M. The microbiology characteristics of infected branchial cleft anomalies. OTO open. 2019;3(3):2473974X19861065.
4. Hart CA, Thomson AP. Meningococcal disease and its management in children. BMJ. 2006;333(7570):685-90.
5. Ferson MJ, Shi E. Periorbital cellulitis with meningococcal bacteremia. Pediatr Infect Dis J 1988;7(8):600.
6. Chand DV, Hoyen CK, Leonard EG, McComsey GA. First reported case of *Neisseria meningitidis* periorbital cellulitis associated with meningitis. Pediatrics. 2005;116(6):e874-e5.
7. Patrick CC, Furuta GT, Edwards M, Estabrook M, Blake MS, Baker CJ. Variation in phenotypic expression of the Opa outer membrane protein and lipooligosaccharide of *Neisseria meningitidis* serogroup C causing periorbital cellulitis and bacteremia. Clin Infect Dis 1993;16(4):523-7.
8. Jacinto T, Rego H, Gonçalves J, Ferreira VP. Primary meningococcal septic arthritis in a two month old infant. Acta Medica Portuguesa. 2015;28(1):117-9.
9. Gupta S, Rudolph G. Cardiac tamponade as a delayed presentation of *Neisseria meningitidis* infection in a 5-month-old infant. Pediatr Emerg Care 2007;22(3):163-5.
10. Newton DA, Wilson WG. Primary meningococcal conjunctivitis. Pediatrics. 1977;60(1):104-6.
11. Porras MC, Martínez VC, Ruiz IM, et al. Acute cellulitis: an unusual manifestation of meningococcal disease. Scand J Infect Dis 2001;33(1):56-9.



## ***Serratia* Spp. Meningitis in A Child with Venticulo-Peritoneal Shunt**

Ventrikulo-peritoneal Şantlı Çocukta *Serratia* Spp. Menenjit

**Emine Kübra Dindar Demiray<sup>1</sup>, Sevil Alkan<sup>2</sup>, Mustafa Yasir Akyıldız<sup>3</sup>, Özgür Ezin<sup>4</sup>, Sinem Sefer<sup>5</sup>**

<sup>1</sup>Bitlis State Hospital, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Bitlis, Turkey

<sup>2</sup>Çanakkale Onsekiz Mart University Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Çanakkale, Turkey

<sup>3</sup>Bitlis State Hospital, Department of Pediatrics, Bitlis, Turkey

<sup>4</sup>Bitlis State Hospital, Department of Microbiology, Bitlis, Turkey

<sup>5</sup>Çanakkale Onsekiz Mart University, Faculty of Medicine, Çanakkale, Turkey

### ABSTRACT

*Serratia* species are opportunistic, gram-negative, motile bacteria classified in the *Enterobacteriaceae* family. Sometimes they can also cause nosocomial infections. These infections are responsible for approximately 2% of infections, especially in newborns and patients in the intensive care unit. There are articles about this bacterium causing an epidemic. It is seen that they mostly cause pneumonia, urinary tract infections, sepsis and wound infections. In this study, acute bacterial infection due to *Serratia* spp in a three and a half year old girl with ventriculoperitoneal (VP) shunt was investigated. We aimed to present a case with meningitis.

**Keywords:** *Serratia*, ventriculoperitoneal shunt, acute bacterial meningitis, child

### ÖZ

*Serratia* türleri *Enterobacteriaceae* familyasında sınıflandırılan fırsatçı, gram negatif, hareketli bakterilerdir. Bazen nozokomiyal enfeksiyonlara da neden olabilmektedirler. Bu enfeksiyonlar özellikle yenidoğanlarda ve yoğun bakımdaki ünitesindeki hastalardaki enfeksiyonların yaklaşık %2'sinden sorumludur. Daha çok pnömoni, idrar yolu enfeksiyonları, sepsis ve yara yeri enfeksiyonlarına neden oldukları görülmektedir. Bu bakterinin salgın yaptığına ait makaleler bulunmaktadır. Bu çalışmada, üç buçuk yaşındaki ventriküloperitoneal (VP) şantlı bir kız çocuğunda *Serratia* spp'ye bağlı gelişen akut bakteriyel menenjitli olgu sunmayı amaçladık.

**Anahtar Kelimeler:** *Serratia*, ventriküloperitoneal şant, akut bakteriyel menenjit, çocuk

### INTRODUCTION

*Serratia* species are opportunistic, gram-negative, motile bacteria classified in the large family *Enterobacteriaceae* and differentiate from *Klebsiella* spp. with slow fermenting lactose and DNAase positivity (1,2). One of the characteristics of *Serratia* bacteria that distinguishes them from other bacteria is to synthesize the red prodigiosins. It can cause nosocomial infections especially in newborns and patients in intensive care units. *Serratia* spp.; responsible for approximately 2% of nosocomial infections; has been reported as the responsible agent especially in respiratory tract

infections, urinary tract infections and bacteremia. An outbreak of *S. marcescens* blood stream infection has been identified in patients receiving contaminated parenteral nutrition bags (2). It has been reported to cause *S. marcescens* meningitis, wound infections, arthritis and outbreaks in pediatric wards (3). In this article, we aimed to present the case of a three and a half year old girl with ventriculoperitoneal (VP) shunt who developed acute bacterial meningitis due to *Serratia* spp.

**Corresponding Author:** Emine Kübra Dindar Demiray

**Address:** Bitlis Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Bölümü, Bitlis, Türkiye

**E-mail:** e.kubradindar@hotmail.com

**Başvuru Tarihi/Received:** 06.05.2021

**Kabul Tarihi/Accepted:** 12.09.2021



## CASE REPORT

Three and a half years old female patient who had ventriculoperitoneal (VP) shunt due to hydrocephalus, was brought to our hospital by her relatives because of vomiting and continuous fever for the last 2-3 days. The patient was alert and non well oriented. The Glasgow Coma Scale (GCS) detected as 14, respiratory rate: 30/min, pulse: 100/min and oxygen saturation 96%. Neurological examination showed a stiff neck and Kernig-Brudzinski tests were negative. Fundoscopic examination was normal. Initial complete blood count showed a white blood cell (WBC) count of  $16.5 \times 10^9/L$  (Normal range (NR):  $4-10 \times 10^9/L$ ), 73% neutrophils, hemoglobin 9 g/dL (NR:  $>12$  g/dl), platelets  $585 \times 10^9/L$  (NR:  $>150 \times 10^9/L$ ), CRP 158 mg/L (NR  $<10$  mg/L) urinalysis returned 2+ for leikocyte esterase, 1+ for nitrite and WBC: 20 p/hpf. Since there was a previous history of VP shunt infection in her medical history, neurosurgery was consulted to evaluate possible VP shunt dysfunction and central nervous system (CNS) infection and to perform cerebrospinal fluid (CSF) sampling. A computerized tomography (CT) scan showed no dysfunction of VP shunt or abscess. CSF sample was taken from the VP shunt reservoir under sterile conditions to rule out CNS infection. CSF culture had no growth. Analysis of CSF revealed a decreased glucose concentration of 5 mg/dL and an increased protein concentration of 165 mg/dL. Blood glucose level was 111 mg/dL. The patient was hospitalized with empiric meropenem 60 mg/kg/day (IV) and vancomycin 60 mg/kg/day (IV) treatments. Meropenem was increased to 120 mg/kg/day IV dose when the WBC:  $36.7 \times 10^9/L$ , CRP: 130 mg/L, which was checked upon the persistence of fever at the 48<sup>th</sup> hour of the hospitalization. CSF culture had suspicious red/pink pure colonies (**Figure 1**), so manuel identification (**Figure 2**) was performed.

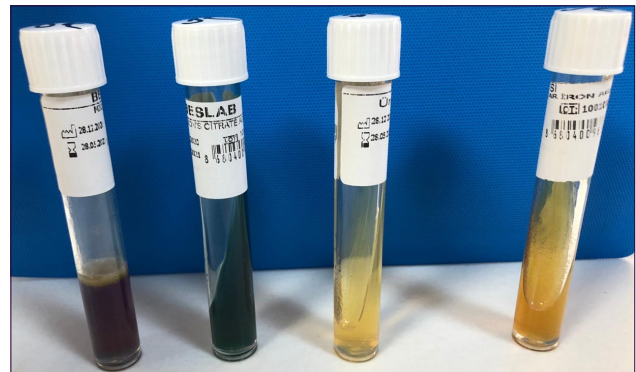
TSI slant was detected as alkaline/acid (red slant/yellow butt), urea negative, sitrate positive, indole negative and rated as *Serratia* spp. Antibiotic selection was made according to The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) 2019 criteria and antibiogram was performed with disk diffusion method (**Figure 3**). Blood culture and urine culture had no growth. VP shunt function was evaluated and the shunt was changed. The current antibiotherapy was continued for a total of 21 days. CSF culture taken after shunt replacement remained sterile. The patient was discharged with full recovery and had no complaints in follow ups.

## DISCUSSION

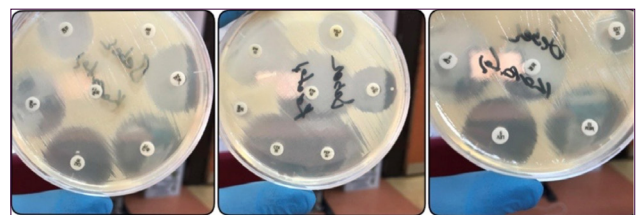
Meningitis caused by *Serratia* spp., a rare pathogen of central nervous system, it was first reported in the year 1952 by two different researchers (4). Meningitis outbreak due to *S. marcescens* after spinal anesthesia in 12 patients was also reported from our country by Ersöz



**Figure 1.** Red / pink pure colonies on Blood Agar Medium



**Figure 2.** Manual Identification: TSI positive, Citrate positive, Urea negative, Indole



**Figure 3.** According to EUCAST 2019 Criteria according to the Müller Hilton Media Disc Diffusion Method-Imipenem, meropenem, ertapenem susceptible; cipro, levofloxacin susceptible; susceptible to amikacin, gentamicin; ampicilin, nitrofurantoin resistant.

et al. (5). Apart from these cases, *Serratia* meningitis case or a similar case reported in a pediatric patient in our country were not found in the available literature.

However, in the international literature, CNS infection cases caused by *Serratia* spp. have been reported in newborns and children (6-11). The largest study on *S. marcescens* meningitis in the English literature available on this subject is the one made by Wu et al. (11). In this study, cases occurred sporadically over a period



of 10 years and all registered patients were detected in different wards or ICUs. It was important because it shows that *S. marcescens* may be a factor in meningitis outside of outbreaks. Our case was also sporadic and *Serratia* spp. reproduction was not detected. Also, no similar cases were found as a result of active surveillance performed by the infection control committee in the ward where the patient was admitted. Although nosocomial infection was considered in the patient, the patient whose VP change was performed 2 years ago had a growth at the time of admission.

*Serratia* meningitis or cerebral abscesses may develop in premature children and newborns with previous sepsis. Patients with a history of head trauma, cranial operation, lumbar puncture, or even epidural injection, brain tumor, mastoiditis, or chronic sinusitis are at risk of developing CNS infection (meningitis or cerebral abscess) due to *Serratia* spp. (1-11). Particularly, prosthetic devices, including external cerebrospinal fluid drainage catheters and VP shunts, facilitate bacterial colonization and provide a potential route into the CNS (11). Compared with other Gram-negative meningitis, *S. marcescens* meningitis is more common in post-neurosurgical patients (11). In a study made by Chang et al. (12); a study about post-neurosurgical meningitis, *S. marcescens* has been reported to be the most common gram-negative pathogen, accounting for approximately 10% of the 69 isolates identified. The patient presented also had a VP shunt. Chang et al. (12) reported that 88.3% of the growths in CSF cultures of the patients were monomicrobial and 11.7% were polymicrobial. There was monomicrobial growth in the presented case.

Fever and vomiting are among the most common causes of concern for parents and admissions to the emergency departments (13). The symptoms described in cases with *Serratia* meningitis in the literature have been defined as headache, fever, vomiting, drowsiness, coma; which are typical symptoms seen in other gram-negative meningitis (6-10). The presented case also had fever and vomiting but the headache could not be clearly evaluated due to her age. She was also alert and oriented. The diagnostic criteria for *Serratia marcescens* meningitis were based on the isolation of *S. marcescens* from CSF cultures with at least one of the following findings consistent with meningitis: clinical manifestations, such as fever, seizure, altered consciousness, or signs of meningeal irritation; and laboratory evidence, including a decreased CSF glucose concentration, increased lactate (>36 mg/dL) and protein (>32 mg/dL) concentrations and pleocytosis (10 white blood cell/mL) with neutrophil predominance. The presented patient had a stiff neck, fever, decreased CSF glucose concentrations, increased protein concentrations and CSF culture positive. LDH could not be examined due to the lack of a kit.

Recent epidemiological data have shown an increased frequency of antimicrobial resistance among *S. marcescens* isolates. In a study, all *S. marcescens* isolates from the first positive CSF sampling, 31 of whom developed meningitis after neurosurgery, were found to be susceptible to ceftriaxone, ceftazidime, imipenem, amikacin and gentamicin. Esistance to third-generation cephalosporins was only detected in one CSF isolate (11). Antibiotic therapy with or without neurosurgical intervention (shunt removal and/or abscess drainage) was reported as the main treatment for the patients (5-12). We also applied meropenem treatment to our patient. After the patient's VP shunt was replaced, the control CSF culture remained sterile.

*Serratia marcescens* meningitis was reported to have a lower mortality rates than other gram-negative meningitis (5-10, 12). Wu et al. (11) reported that the comparison of GCS change between the onset of *S. marcescens* meningitis and at the end of treatment for meningitis could be more practical for physicians to predict the prognosis. In the presented case, GCS was 14 at the time of admission, and the patient recovered without sequelae after antibiotherapy and VP shunt replacement.

## CONCLUSION

It should not be forgotten that *Serratia* genus may also be a factor in CNS infections in patients with a history of neurosurgery operation or VP shunt, and CSF culture should be taken.

## ETHICAL DECLARATIONS

**Informed Consent:** Written informed consent was obtained from all participants who participated in this study.

**Referee Evaluation Process:** Externally peer-reviewed.

**Conflict of Interest Statement:** The authors have no conflicts of interest to declare.

**Financial Disclosure:** The authors declared that this study has received no financial support.

**Author Contributions:** All of the authors declare that they have all participated in the design, execution, and analysis of the paper, and that they have approved the final version.

## REFERENCES

1. <https://emedicine.medscape.com/article/228495-overview> [Accessed date: 10.01.2021]
2. Iosifidis E, Farmaki E, Nedelkopoulou N, et al. Outbreak of bloodstream infections because of *Serratia marcescens* in a pediatric department. Am J Infect Control. 2012;40(1):11-5.
3. Gupta N, Hocevar SN, Moulton-Meissner HA, et al. Outbreak of *Serratia marcescens* bloodstream infections in patients receiving parenteral nutrition prepared by a compounding pharmacy. Clin Infect Dis. 2014;59(1):1-8.



4. Levy J. Meningitis due to *Serratia Margescens*. Harefuah. 1952;42(7):87-8.
5. Ersoz G, Uguz M, Aslan G, Horasan ES, Kaya A. Outbreak of meningitis due to *Serratia marcescens* after spinal anaesthesia. J Hosp Infect. 2014;87(2):122-5.
6. Campbell JR, Diacovo T, Baker CJ. *Serratia marcescens* meningitis in neonates. Pediatr Infect Dis J. 1992;11(10):881-6.
7. Hirooka TM, Fontes RB, Diniz EM, Pinto FC, Matushita H. Cerebral abscess caused by *Serratia marcescens* in a premature neonate. Arq Neuropsiquiatr. 2007 ;65(4A):1018-21.
8. Kimpen JL, Brus F, Arends JP, de Vries-Hospers HG. Successful medical treatment of multiple *Serratia marcescens* brain abscesses in a neonate. Eur J Pediatr. 1996 ;155(10):916.
9. Madide A, Smith J. Intracranial complications of *Serratia marcescens* infection in neonates. S Afr Med J. 2016;106(4):36-8.
10. Theccanat G, Hirschfield L, Isenberg H. *Serratia marcescens* meningitis. J Clin Microbiol. 1991;29(4):822-3.
11. Wu YM, Hsu PC, Yang CC, et al. *Serratia marcescens* meningitis: epidemiology, prognostic factors and treatment outcomes. J Microbiol Immunol Infect. 2013;46(4):259-65.
12. Chang CJ, Ye JJ, Yang CC, Huang PY, Chiang PC, Lee MH. Influence of third-generation cephalosporin resistance on adult in-hospital mortality from post-neurosurgical bacterial meningitis. J Microbiol Immunol Infect. 2010;43(4):301-9.
13. Barutcu A, Barutcu S. Evaluation of Knowledge, Attitudes and Practices of Parents Presenting to a Hospital Emergency Department with a Complaint of Fever in a Child. Signa Vitae. 2020. 16(1);123-9.



## SARS CoV- 2' de Dikey Geçiş M¼mk¼n m¼? Bir Vaka Sunumu

### A Case Supporting Vertical Transmission of SARS CoV-2

• Zeynep Ünal<sup>1</sup>, • Arif İsmet Çatak<sup>1</sup>, • Erhan Karaarslan<sup>1</sup>, • Halil Turan<sup>1</sup>, • Murat Ünal<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fak¼ltesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Tokat, Türkiye

<sup>2</sup>Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fak¼ltesi Anestezi Anabilim Dalı, Tokat, Türkiye

#### ÖZ

Doğum dönemindeki gebelerde ve yenidoğanlarda daha az COVID-19 vakasıyla karşılaşıldığı için, anneden bebeğe dikey geçiş olasılığını destekleyecek oldukça kısıtlı sayıda kanıt bulunmaktadır. Olgumuzda COVID-19 PCR pozitif anneden doğan COVID-19 PCR pozitif bebeği doğumdan taburculuğuna kadarki takiplerimize yer vererek literatüre dikey geçiş olasılığı hakkında katkı sağlamayı amaçladık.

**Anahtar Kelimeler:** COVID-19, dikey geçiş, yenidoğan

#### ABSTRACT

There is very limited evidence to support the possibility of vertical transmission from mother to baby, as there are fewer cases of COVID-19 in newborns and pregnant who are close to labor. In this case; we aimed to contribute to the literature about the possibility of vertical transmission by including our follow-ups of the COVID-19 PCR positive baby born to a COVID-19 PCR positive mother from birth to discharge.

**Keywords:** COVID-19, vertical transmisson, newborn

#### GİRİş

Doğum dönemindeki gebelerde ve yenidoğanlarda daha az COVID-19 vakasıyla karşılaşıldığı için, anneden bebeğe dikey geçiş olasılığını destekleyecek oldukça kısıtlı sayıda kanıt bulunmaktadır. SARS-CoV-2 pozitif saptanan yenidoğanlarda bulaş zamanı intrapartum dönemden ziyade hemen doğum sonrası çevresel bulaş ile olabileceği düşün¼lmektedir. Dikey geçiş olasılığını değerlendirmek için enfekte annelerden doğan bebeklerin çeşitli numunelerinin (amniyotik sıvı, kordon kanı, nazofarengeal sür¼nt¼, plasental sür¼nt¼, genital sıvı ve anne süt¼ örnekleri) doğum esnasında veya doğumdan çok kısa süre sonra alınarak COVID-19 açısından araştırılması gerektiği düşün¼lmektedir (1-2). Bu raporda; COVID-19 PCR sonucu pozitif bulunan bir annenin bebeğine dikey yol ile SARS-CoV-2 geçişi olduğunu destekleyen bir vaka sunacağız.

#### OLGU SUNUMU

32 haftalık gebe olan 35 yaşındaki multipar hastada hal-sizlik, ateş, öks¼r¼k ve dispne şikayeti sonrası, COVID-19 PCR testi pozitif saptanarak hospitalize edildi. Solunum sıkıntısı artması üzerine spinal anestezi ile sezeryan doğum gerçekleştirildi. Operasyon; COVID-19 hastaları için özel ayrılan, aynı gün başka bir operasyon yapılmamış, negatif basınçlı ameliyathane odasında gerçekleştirildi. Operasyona katılan b¼t¼n personel; koruyucu giysi, N95 maske ve yüz siperliği kullandı. Hasta ise cerrahi maske ile takip edildi.

2320 gram ağırlılığında, 32 hafta 5 günlük, APGAR skoru 1. Dakikada 6 ve 5. Dakikada 7 olarak değerlendirilen kız bebek doğdu. Doğduğunda bradikardik olan bebeğe pozitif basınçlı ventilasyon uygulandı. Stabilasyonu sağlandıktan sonra COVID-19 PCR için nazofarengeal sür¼nt¼ örneği ameliyathenede alındı ve transport ku-

**Corresponding Author:** Zeynep Ünal

**Address:** Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fak¼ltesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Tokat, Türkiye

**E-mail:** zeynep011691@hotmail.com

**Başvuru Tarihi/Received:** 15.12.2021

**Kabul Tarihi/Accepted:** 31.12.2021



vözünde taşınarak yenidoğan yoğun bakım ünitesi izolasyon odasında takibe alındı. Dispnesi olması nedeniyle bakılan posteroanterior akciğer grafisi ve kan gazı normaldi. Bebek oksijen başlığı ile retraksiyonlarının artması üzerine non invaziv ventilasyonda takibe alındı ancak kontrol kan gazında CO2 retansiyonu saptanınca postnatal 2. saatte entübe edildi. Hastanın takibi süresince bakılan akut faz reaktanları ve hemogram değerleri tabloda gösterilmektedir. (Tablo 1) Pnömoni olarak değerlendirilen hastaya; ampicilin, gentamisin ve oseltamivir tedavisi başlandı. Postnatal 6. saatte COVID-19 PCR test sonucu pozitif olarak raporlandı ve tedavisine azitromisin eklendi. Enteral beslenme için sadece formula mama verildi. Doğum sonrası 24. saatte bakılan biyokimya parametreleri normaldi. Mekanik ventilasyon ihtiyacı yatışının 3. gününde kalmadı. Postnatal 3. ve 10. günde yinelenen COVID-19 PCR testi pozitif, 15. günde alınan ise negatif geldi. Postnatal 20. günde bakılan SARS-CoV-2 IgG 14339.7 AU/ml (>50 pozitif) olarak geldi ve 21. günde taburcu edildi.

## TARTIŞMA

COVID-19 pnömonili bir anneden 32 haftalıkken sezaryen ile doğurtulan ve SARS-CoV-2' nin anneden bebeğe dikey geçişinin mümkün olabileceğini gösteren vakamızı sunduk. SARS-CoV-2 ile enfekte annelerden doğan bebeklerdeki COVID-19 enfeksiyonu ile ilgili yapılan çalışmalarda; değişken sonuçlar olmakla birlikte sıklıkla bebeklerin asemptomatik seyrettiği ve alınan örneklerden yapılan PCR çalışmalarının çoğunlukla negatif saptandığı belirtilmektedir (3,4,5). Ayrıca COVID-19 pandemisinin erken dönemlerindeki çalışmalarda bebeklerin, izolasyon metotları uygulanmadan anne yanında takip edildikleri, bu yüzden perinatal geçişin dışlanmadığı da görülmektedir (3,6). Vakamızda; izolasyon metotlarına uyulması, doğduktan hemen sonra alınan nazofarengeal örneğin pozitif saptanması ve doğum sonrası ilk saatlerde solunum sistemi problemlerinin başlaması bu durumu destekleyen bulgulardı.

Pandemide ikinci dalgayla birlikte vaka sayılarının artması, daha fazla enfekte gebe ve yenidoğanla karşılaşılmasına sebep olmuştur. Bu dönemde dikey geçişin kanıtlanması için plasenta örnekleri de incelenmiştir. Sisman ve ark. tarafından incelenen bir vakada SARS-CoV-2 ile enfekte olduğu bilinen bir gebeden dünyaya gelen preterm bebekten postnatal ilk gün alınan COVID-19 PCR sonucu pozitif saptanmıştır. Plasentanın incelenmesi sonucu; hem immunhistokimyasal boyayla SARS-CoV-2 nükleokapsid proteini hem de elektron mikroskopisiyle virüs parçacıkları sinsiyoitroblastlar içerisinde gösterilmiştir (7). Vivanti ve ark. yaptığı çalışmada ise; nazofarengeal, vajinal sürüntü, plasenta ve kan örneklerinde COVID-19 PCR pozitif saptanan gebeden doğan bir preterm bebeğin doğumdan hemen sonra bakılan rektal ve nazofarengeal sürüntü örneklerinde de

COVID-19 PCR pozitif bulunmuştur. İmmünohistokimyasal boyayla incelenen plasenta dokusunda ise SARS-CoV-2 N proteinine karşı geliştirilen antikorlar gösterilmiştir. Ayrıca yenidoğanda gelişen hipertoni, opistotonus ve emmede zayıflık gibi nörolojik semptom ve bulgular SARS-CoV-2' ye bağlı konjenital enfeksiyon olarak nitelendirilmiştir (8). Vakamızda plasenta incelemesi ve diğer doku örnekleri için PCR çalışması yapılamamış olması en büyük kısıtlılığımız olmuştur.

## SONUÇ

İnkübasyon süresi ve plasenta patolojisi gözetilerek yapılan tanısal testler, SARS-CoV-2' nin anneden bebeğe intrapartum dikey geçişinin mümkün olabileceğini göstermektedir (7-9). Bu öneriler doğrultusunda yapılacak yeni daha kapsamlı/geniş çalışmalar hem anneden bebeğe SARS-CoV-2' nin dikey geçiş gösterdiğiyle hem de konjenital enfeksiyona sebebiyet verdiğiyle alakalı yeni bilgilerin oluşmasına sebep olacaktır.

## ETİK BEYANLAR

**Aydınlatılmış Onam:** Bu çalışmaya katılan hasta(lar)dan yazılı onam alınmıştır.

**Hakem Değerlendirme Süreci:** Harici çift kör hakem değerlendirmesi.

**Çıkar Çatışması Durumu:** Yazarlar bu çalışmada herhangi bir çıkarıya dayalı ilişki olmadığını beyan etmişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar bu çalışmada finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

**Yazar Katkıları:** Yazarların tümü; makalenin tasarımına, yürütülmesine, analizine katıldığını ve son sürümünü onayladıklarını beyan etmişlerdir.

## REFERANSLAR

1. Chen H, Guo J, Wang C, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet Lond Engl.* 2020;395(10226):809–15
2. Chen S, Huang B, Luo DJ, et al. [Pregnant women with new coronavirus infection: a clinical characteristics and placental pathological analysis of three cases]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.* 2020;49(0):E005
3. Zeng L, Xia S, Yuan W, et al. Neonatal early-onset infection with SARS-CoV-2 in 33 neonates born to mothers with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Pediatr.* 2020;174(7):722–5.
4. P Anand, A Yadav, P Debata, S Bachani, N Gupta, R Gera Clinical profile, viral load, management and outcome of neonates born to COVID 19 positive mothers: a tertiary care centre experience from India. *Eur J Pediatr* 2021;180:547–59.
5. Dumitriu D, Emeruwa UN, Hanft E, et al. Outcomes of Neonates Born to Mothers With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection at a Large Medical Center in New York City. *JAMA Pediatr.* 2021;175(2):157–67.
6. Zhu H, Wang L, Fang C, Peng S, Zhang G, Xia S, Zhou W. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. *Transl Pediatr* 2020;9(1):51–60.





7. Sisman J, Jaleel MA, Moreno W, et al. Intrauterine Transmission of SARS-COV-2 Infection in a Preterm Infant. *Pediatr Infect Dis J.* 2020;39(9):e265-e267.
8. Vivanti AJ, Vauloup-Fellous C, Prevot S, et al. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun* 2020;11:3572.
9. Bahadur G, Bhat M, Acharya S, et al. Retrospective observational RT-PCR analyses on 688 babies born to 843 SARS-CoV-2 positive mothers, placental analyses and diagnostic analyses limitations suggest vertical transmission is possible. *Facts Views Vis Obgyn.* 2021; 13(1): 53–66



## Çocuklarda Pankreas Hasarında COVID-19'un Etkisi Var Mı?

### Does COVID-19 Have an Effect on Pancreatic Damage in Children?

Mustafa Yasir Akyıldız<sup>1</sup>, Emine Kübra Dindar Demiray<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Bitlis Tatvan Devlet Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Bitlis, Türkiye

<sup>2</sup>Bitlis Devlet Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Bitlis, Türkiye

#### ÖZ

Koronavirüs 2019 (COVID-19) hastalığı etkilenen hasta sayısının artması ile birlikte hastalık farklı tutulumlarla karşımıza çıkmaktadır. Gastrointestinal (GI) tutulumlar da, gerek erişkinde gerek çocuklarda görülen atipik tutulumlardandır. Hatta bazı olgular, hiçbir pulmoner tutulum olmadan sadece GI tutulumla bile baş vurabilmektedir. Çocuk vakalarda ilk zamanlarda hafif etkilenme olduğu bildirilmiş olsa da, artan sayıda komplike COVID-19 enfekte çocuk olgular da global olarak bildirilmeye başlamıştır. Bu derleme çalışmasında, çocuklarda pankreas hasarında COVID-19'un etkisinin literatür eşliğinde gözden geçirilmesi amaçlandı.

**Anahtar Kelimeler:** COVID-19, SARS COV 2, pankreas, gastrointestinal tutulum, çocuk

#### ABSTRACT

With the increase in the number of patients affected by the coronavirus 2019 (COVID-19) disease, the disease appears with different involvements. Gastrointestinal (GI) involvements are also atypical involvements seen in both adults and children. Some cases may even present with only GI involvement without any pulmonary involvement. Although mild effects were reported in pediatric cases at first, an increasing number of complicated COVID-19 infected pediatric cases have been reported globally. In this review study, it was aimed to review the effect of COVID-19 on pancreatic damage in children, accompanied by literature.

**Keywords:** COVID-19, SARS COV 2, pancreas, gastrointestinal involvement, child

#### GİRİŞ

Pankreatit pankreasın inflamatuvar hastalığıdır. Pankreatit etiyolojisinde en sık neden safra kesesi taşlarının sıkışması olarak bilinir. Diğer nedenler ise oldukça geniş yelpazededir. Kronik alkol kullanımı, bazı viral enfeksiyonlar, malnutrisyon, hipertrigliseridemi, bir takım metabolik bozukluklar, otoimmün hastalıklar, ilaçlar ve toksinler gibi nedenlere bağlı pankreatit geliştiği bildirilmiştir (1-4).

Virusler pankreatit etiyolojisinde yaklaşık %10 oranında sorumludur (5). Literatürde tanımlanmış pankreatite neden olduğu bildirilen virüsler ise; Kabakulak, Coxsackie, Epstein-Barr Virüsü, Kızamık, Hepatit-A ve H1N1 influenza

virüsleridir. Son yıllarda ise SARS- COV 2'nin pankreas hasarına neden olabileceği savunulmuştur (3,6,7).

Koronavirus 19 hastalığı (COVID-19) etkeni Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2)'nin, bir solunum yolu patojeni olduğu ilk olgu bildirimlerine göre düşünülse de, gastrointestinal sisteme etkileri de gündem konusu olmuştur. Çin'den yapılan bir çok kesitsel çalışmada, hastaların yaklaşık %50'sinin ishal, bulantı, kusma, karın ağrısı gibi semptomlar yaşadığı bildirilmiştir (7). Wang ve ark. (8) COVID-19 pnömonisi olan 52 hastayı incelemiş ve %17'sinde amilaz veya lipaz değerlerinde yükselme ve pankreas hasarı olduğunu

**Corresponding Author:** Mustafa Yasir Akyıldız

**Address:** Bitlis Tatvan Devlet Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Bitlis, Türkiye

**E-mail:** m\_yasir\_akyildiz@hotmail.com

**Başvuru Tarihi/Received:** 12.09.2021

**Kabul Tarihi/Accepted:** 06.10.2021





bildirmiştir. Erişkin vakaların yanısıra pediatrik vakalarda da COVID-19 ilişkili pankreas hasarları bildirilmeye başlanmıştır (9).

Bu derleme çalışmasında, pediatrik vakalarda COVID-19 ilişkili pankreas hasarı konusunda literatürü gözden geçirmeyi amaçladık.

### COVID-19 İlişkili Pankreas Hasarı Olası Mekanizması

Bu enfeksiyonun seyri sırasında pankreasın doğrudan tutulumuna bağlı hasar geliştiği konusunda kesin bilimsel kanıt henüz saptanamamıştır (3). Yapılan bir sistematik derleme çalışmasında, pankreas hasarının hem sitotoksik hem de bağıışıklıkla ilgili patogeneze ilişkili olabileceği sonucuna varılmıştır. Ayrıca akut pankreatitin, COVID-19 enfeksiyonunun ilk belirtisi olabileceği ve pankreas nekrozunun ise nadir olduğu bildirilmiştir (10). Diğer iki çalışmada da, benzer şekilde akut bir SARS-CoV-2 enfeksiyonu sırasında pankreas yaralanmasının bağıışıklık aracılı bir yaralanmaya ikincil olabileceği savunulmuştur (8,11,12). Ayrıca pankreasın doğrudan anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE-2) reseptörleri aracılığı ile tutulumu veya tedavide kullanılan ilaçlara sekonder pankreas enzimlerinin yükselmiş olması da olası diğer mekanizmalar olarak bildirilmiştir (3,8,13,14). Bir diğer öne sürülen mekanizma da, ACE-2 reseptörlerinin endotelial yerleşimi ve SARS-CoV-2 enfeksiyonuna yanıtın, COVID-19 hastalarında pankreas damarlarında trombofilik artışına neden olup ve bu vasküler trombozun akut pankreatite yol açabileceğidir (15). SARS-CoV-2, akciğerler ve gastrointestinal sistem gibi çeşitli organlarda eksprese edilen ana reseptör olarak ACE 2 reseptörleri yoluyla konakçı hücrelere girer. Yemek borusundan kolona kadar tüm gastrointestinal kanal boyunca birçok ACE-2 reseptörü vardır. Pankreas ve kolanjiyositler ayrıca ACE-2 reseptörlerine sahiptir (8,13,14).

Liu ve ark. (14) COVID-19'daki pankreas hasarının, pankreas adacık hücrelerinde ACE 2 ekspresyonu ile bağlantılı olduğu ve COVID-19 için hedef reseptör olan ACE 2 reseptörünün ve ekspresyonunun pankreasta akciğerlerden daha yüksek olduğunu savunmuştur. Ancak tek hücreli RNA sekanslaması sonuçları, pankreas dokusundaki duktal ve asiner hücrelerde ACE-2 reseptörünün yüksek ekspresyonu hakkında farklı çalışmalarda çelişkili veriler mevcuttur (14,16,17).

Spinelli ve Pellino (18) da COVID-19 hastalarında pankreatit benzeri semptomların ilişkisinin olabileceğini ilk savunan çalışmacılardan biridir. Pezzili ve ark. (19) ise, COVID-19 enfeksiyonu olan hastalarda pankreatik enzimlerin serum seviyelerinde yükselme saptanabileceği, ancak akut pankreatit için tanı kriterlerini karşılamayabileceğini savunmuştur. 110 COVID-19 pozitif hastadan oluşan kohortlarında, bunların %24,5'inde amilaz seviyelerinde artış, %16,4'ünde lipaz seviyelerinde artış saptanmış, ancak yalnızca tek bir hastada (%0,9) üst sınırın üç

katının üzerinde yükselme görülmüştür ve bu hastaların hiçbirinde akut pankreatite ait klinik veya morfolojik belirtiler gelişmemiştir (19).

Brat ve ark. (17) beş ülkedeki 96 hastaneden COVID-19 klinik karakterizasyonu için elektronik sağlık kayıtlarından oluşan bir veri tabanı verilerini yayınlamıştır. 21.324 hastanın dahil edildiği bu çalışmada, COVID-19 enfeksiyonu olan hastaların %20'si gastrointestinal semptomlarla başvurduğu ve bunların bir kısmının (34 olgu) gözden kaçan pankreatit vakaları olduğunu bildirmiştir. Bu olgular özellikle ciddi hastalık tablosunun eşlik ettiği hastalar olarak bildirilmiştir (20).

Gupta ve ark. (21) COVID-19'un ekstrapulmoner semptomatolojisine önemli ölçüde dikkat çekmiştir. Ancak bu hastalarda akut pankreatitin insidansı, seyri ve sonuçları ile ilgili bilgiler halen sınırlıdır.

### Pediyatrik COVID-19 İlişkili Pankreas Hasarı Açısından Literatürün Gözden Geçirilmesi

COVID-19 ile başvuran çocukların genellikle yetişkinlerde görülen şiddetli akut solunum sendromundan ziyade belirgin gastrointestinal (GI) semptomlar gösterdiği bildirilmiştir. Çocuklar üzerinde yapılan çalışmalar ve COVID-19'un klinik belirtileri çocuklarda enfeksiyonun doğal seyrini tam olarak açıklamamaktadır ve GI tutulumun nasıl olduğu tam olarak anlaşılamamıştır. Çin ve Amerika Birleşik Devletleri'nden alınan verilere göre, enfeksiyon çocuklarda daha hafiftir ve yetişkinlere göre farklı klinik prezentasyonlara sahip olabilir (22-24).

Pediyatrik olgularda COVID-19 ilişkili pankreatit vakaları dünya genelinden bildirilmeye yeni yeni başlanmıştır. Samies ve ark. (25) 11, 15 ve 16 yaşlarında üç olgu bildirmiştir. Bu olguların ikisinin öncesinde obez olduğu dikkat çekicidir. Bu olguların ikisi öncesinde obez olduğu dikkat çekicidir. Sunulan olguların sadece ikisinde radyolojik olarak pankreatitten şüphelenilmiştir. Nekrotizan pankreatite hiçbir olguda rastlanmamıştır. Bu olguların hem serum amilaz hem de serum lipaz değerlerinin arttığı bildirilmiştir (25). Alloway ve ark. (26) ise COVID-19 tanısından 2 hafta önce nekrotizan pankreatit nedeniyle başvuran 7 yaşındaki bir olguyu bildirmiştir. Bu olgunun serum lipaz değeri: 1672 U/L olarak saptanmıştır.

Stevens ve ark. (27) da Multisistem İnflamatuvar Sendromu (MIS-C) gelişen; karın ağrısı, lipaz yüksekliği ve bilgisayarlı tomografi bulguları ile pankreatit tanısı konulan 10 yaşında obez bir kız hasta bildirmiştir. Abbas ve ark. (28) buna benzer şekilde MIS-C ve pankreatit birlikteliği olan 13 yaşında bir kız olguyu bildirmiştir. Aslan ve ark. (29) Türkiye'den MIS-C ve pankreatit birlikteliği olan 12 yaşında bir kız olguyu bildirmiştir. Bu olgu sunumunda, pankreatitin ilaçlarla mı ilişkili olduğu yoksa COVID-19'un GI sunumunun bir parçası olarak mı geliştiğinin net olmadığı şeklinde bir ifade kullanılmıştır (29).

Bineshfar ve ark.(30) anormal amilaz seviyesi ve batın bilgisayarlı tomografisine (BT) dayanarak akut pankreatit teşhisi konan 14 yaşında bir erkek olguyu bildirmiştir.

COVID-19 ile enfekte 259 atipik prezentasyonlu çocuğun dahil edildiği bir gözlemsel kohort çalışmasında, olguların %1,25'inde akut pankreatit olduğu bildirilmiştir. Bu hastalar acil servisimize sırta yayılan epigastrik ağrı ile başvurmuş ve ateş, bulantı, kusma ve ishal ile ilişkilendirilmiştir. Başvurudan önce nazofaringeal ters transkripsiyon-(PCR) ile COVID-19 teşhisi konmuştur. Fizik muayenede ateş, taşikardi ve oda havasında hipoksi (SaO<sub>2</sub>: %80-85) ve hışıltı ile birlikte takipne görülmüştür. Karın muayenesinde ciddi epigastrik hassasiyet saptanmıştır. Laboratuvar tetkiklerinde, yüksek lipaz ve amilaz (normal seviyenin üst sınırının > 3 katı), aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin transaminazda (ALT) hafif artış göstermiştir. Toraks BT taramalarında, iki taraflı buzlu cam opasiteleri ve karın BT'de ise normal safra kesesi, safra yolları ve olağandışı pankreas saptanmıştır (31).

Ülkemizden de vakaların bildirilmeye başlaması ile pankreatit ve COVID-19 birlikteliği konusunda ilgi artmaya başlamıştır (32). Ancak araştırmamızla ilgili olarak ülkemizdeki literatürde sıklıkla olgu sunumları mevcut olup, sadece bir tane gözlemsel çalışmaya rastlanılmıştır (31).

Akut pankreatit düşünülen (amilaz, lipaz yüksekliği, karın ağrısı olan veya görüntülemeye şüpheli pankreas tutulumu olan) vakalarda COVID-19 PCR testi istenmelidir. Ayrıca, COVID-19 enfekte olan olgularda eğer tabloya karın ağrısı semptomu eklenirse olası pankreatit açısından değerlendirilmelidir. Sonuç olarak, erişkinlerde olduğu gibi çocuklarda da pankreas hasarı ve COVID-19 ilişkisi henüz net anlaşılmış değildir. Gözlemsel kohort çalışmaları, deneysel çalışmalar gibi ileri çalışmalar ile bu konudaki bilimsel kanıtlar güçlendirilmelidir.

## ETİK BEYANLAR

**Hakem Değerlendirme Süreci:** Harici çift kör hakem değerlendirmesi.

**Çıkar Çatışması Durumu:** Yazarlar bu çalışmada herhangi bir çıkarıya dayalı ilişki olmadığını beyan etmişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar bu çalışmada finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

**Yazar Katkıları:** Yazarların tümü; makalenin tasarımına, yürütülmesine, analizine katıldığını ve son sürümünü onayladıklarını beyan etmişlerdir.

## KAYNAKLAR

1. Kutlu O, Bilgiç Y, Bahri E, Atayan Y, Çağın YF. Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı rekürren akut pankreatit için bir risk faktörü müdür? *Firat Tıp Derg* 2020;25(3):135-9.

2. Tuluce ME, Barutcu A, Yavuz S, Agin M, Cetiner S, Tumgor G. Evaluation of pancreatic functions in cases of primary and secondary malnutrition. *Minerva Pediatr.* 2020;10.23736/50026-4946.20.06028-4.
3. Dindar Demiray EK, Yılmaz M, Alırcı ID, Alkan S. COVID-19-Akut Pankreatit İlişkisinin İncelenmesi. *Istanbul Gelişim Üniversitesi Sağlık Bilimleri Derg* 2021;(13):130-43.
4. Tatlısuluoğlu D, Bulut K, Öztaş A, Ünsel M, Turan G. Hipertrigliseridemiye bağlı akut pankreatitte lipid aferezinin rolü. *Troia Med J* 2021;2(2):19-21.
5. Rawla P, Bandaru SS, Vellipuram AR. Review of infectious etiology of acute pancreatitis. *Gastroenterol Res* 2017;10:153-8.
6. Alkan S, Yılmaz M, Uyar C, Yıldırım A, Dindar Demiray EK. COVID-19 Pnömonisi Olan Bir Hastada Olası Akut Pankreatit. *Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Derg* 2021;12(43):136-9.
7. Patel KP, Patel PA, Vunnam RR, et al. Gastrointestinal, hepatobiliary, and pancreatic manifestations of COVID-19. *J Clin Virol* 2020;128:104386.
8. Wang F, Wang H, Fan J, Zhang Y, Wang H, Zhao Q. Pancreatic Injury Patterns in Patients With Coronavirus Disease 19 Pneumonia. *Gastroenterology* 2020;159(1):367-70.
9. Samies NL, Yarbrough A, Boppana S. Pancreatitis in Pediatric Patients With COVID-19. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2021;10(1):57-9.
10. Bircakova B, Bruha R, Lambert L, Grusova G, Michalek P, Burgetova A. A bimodal pattern of the onset of COVID-19 related acute pancreatitis supports both the cytotoxic and immune-related pathogenesis - a systematic review. *Scand J Gastroenterol* 2021;56(7):870-3.
11. Aloysius MM, Thatti A, Gupta A, Sharma N, Bansal P, Goyal H. COVID-19 presenting as acute pancreatitis. *Pancreatol.* 2020;20(5):1026-7.
12. Alkan Çeviker S, Dindar Demiray E K. SARS-CoV-2 (COVID 19 ) Enfeksiyonu Ayırıcı Tanı Açısından Diğer Solunumsal Virüsler. *J Biotechnol Strategic Health Res* 2020;4:45-9.
13. McNabb-Baltar J, Jin DX, Grover AS, et al. Lipase Elevation in Patients with COVID-19. *Am J Gastroenterol* 2020;115(8):1286-8.
14. Liu F, Long X, Zhang B, et al. ACE-2 expression in pancreas may cause pancreatic damage after SARS-CoV-2 infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18:2128-30.
15. Bıkdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(23):2950-73.
16. Hadi A, Werge M, Kristiansen KT, et al. Coronavirus Disease-19 (COVID-19) associated with severe acute pancreatitis: Case report on three family members. *Pancreatol.* 2020;20(4):665-7.
17. Sungnak W, Huang N, Bécavin C, et al; HCA Lung Biological Network. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat Med.* 2020;26(5):681-7.
18. Spinelli A, Pellino G. COVID-19 pandemic: perspectives on an unfolding crisis. *Br J Surg.* 2020;107:785-7.
19. Pezzilli R, Centanni S, Mondoni M, et al. Patients with COVID-19 interstitial pneumonia exhibit pancreatic hyperenzymemia and not acute pancreatitis. *Res Square.* 2020;50(5):732-5.
20. Brat GA, Weber GM, Gehlenborg N, et al. International electronic health record-derived COVID-19 clinical course profiles: the 4CE Consortium. *medRxiv* 2020.04.13.20059691
21. Gupta V. COVID-19 and Acute Pancreatitis: What Do Surgeons Need to Know? *Indian J Surg* 2020:1-4.
22. Cheung KS, Hung IF, Chan PP, et al. Gastrointestinal manifestations of SARS-CoV-2 infection and virus load in fecal samples from the Hong Kong cohort and systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2020;50016-5085:30448-0.
23. Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics* 2020;145:E20200702.
24. Rohani P, Ahmadi Badi S, Moshiri A, Siadat SD. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and pediatric gastroenterology. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 2020;13(4):351-4.
25. Samies NL, Yarbrough A, Boppana S. Pancreatitis in Pediatric Patients With COVID-19. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2021;10(1):57-9.
26. Alloway BC, Yaeger SK, Mazzaccaro RJ, Villalobos T, Hardy SG. Suspected case of COVID-19- associated pancreatitis in a child. *Radiol Case Rep.* 2020;15(8):1309-12.



27. Stevens JP, Brownell JN, Freeman AJ, Bashaw H. COVID-19-associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Presenting as Acute Pancreatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;71(5):669-71.
28. Abbas M, Törnbage CJ. Family Transmission of COVID-19 Including a Child with MIS-C and Acute Pancreatitis. *Int Med Case Rep J.* 2021;14:55-65.
29. Aslan N, Yıldızdas D, Sinanoğlu MS. A Pediatric COVID19 Case with Suspected Acute Abdomen, Hyperferritinemic Sepsis and Developing MIS-C and Pancreatitis. *Indian J Pediatr.* 2021;88(3):288.
30. Bineshfar N, Mirahmadi A, Karbasian F, Pourbakhtyaran E, Karimi A, Sarafi M. Acute Pancreatitis as a Possible Unusual Manifestation of COVID-19 in Children. *Case Rep Pediatr.* 2021;2021:6616211.
31. Saleh NY, Aboelghar HM, Salem SS, Ibrahim RA, Khalil FO, Abdelgawad AS, et al. The severity and atypical presentations of COVID-19 infection in pediatrics. *BMC Pediatr.* 2021;21(1):144.
32. Gümüştekin R, Ergani AC, Gümüş M, Emiroğlu HH. COVID-19 ve Pankreas. *Pediatr Pract Res* 2021; 9(1): 50-3.